FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926 — THÈSE N°

POUR LE

# DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Pierre LUTON

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

*Né le 14 Juin 1898 — Reims (Marne)*

# Les Protéines Méningococciques. Leur emploi dans le traitement des Méningococcies

Travail de la Clinique des Maladies infectieuses
(Professeur Pierre TEISSIER)

*Président* : M. le Pr Pierre TEISSIER

L'EXPANSION SCIENTIFIQUE FRANÇAISE
23, RUE DU CHERCHE-MIDI — PARIS

**LE DOYEN**... M. ROGER.

## I. — PROFESSEURS

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | NICOLAS. |
| Anatomie médico-chirurgicale | CUNÉO. |
| Physiologie | ROGER. |
| Physique médicale | STROHL. |
| Chimie organique et chimie générale | DESGREZ. |
| Bactériologie | N... |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale | BRUMPT. |
| Pathologie et thérapeutique générales | Marcel LABBÉ. |
| Pathologie médicale | SICARD. |
| Pathologie chirurgicale | LECÈNE. |
| Anatomie pathologique | ROUSSY. |
| Histologie | PRENANT. |
| Pharmacologie et matière médicale | N.. |
| Thérapeutique | CARNOT. |
| Hygiène | Léon BERNARD. |
| Médecine légale | BALTHAZARD. |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie | MÉNÉTRIER. |
| Pathologie expérimentale et comparée | N... |
| Clinique médicale | GILBERT.<br>BEZANÇON.<br>ACHARD.<br>WIDAL. |
| Hygiène et clinique de la première enfance | MARFAN. |
| Clinique des maladies des enfants | NOBÉCOURT. |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale | H. CLAUDE. |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | JEANSELME. |
| Clinique des maladies du système nerveux | GUILAIN. |
| Clinique des maladies infectieuses | TEISSIER. |
| Clinique chirurgicale | DELBET.<br>HARTMANN.<br>LEJARS.<br>GOSSET. |
| Clinique ophtalmologique | TERRIEN. |
| Clinique urologique | LEGUEU. |
| Clinique d'accouchements | COUVELAIRE.<br>BRINDEAU.<br>JEANNIN. |
| Clinique gynécologique | J.-L. FAURE. |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | OMBRÉDANNE. |
| Clinique thérapeutique médicale | VAQUEZ. |
| Clinique oto-rhino-laryngologique | SEBILEAU. |
| Clinique thérapeutique chirurgicale | DUVAL. |
| Clinique propédeutique | SERGENT. |
| Professeur sans chaire | ROUVIÈRE. |

## II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

| MM. | |
|---|---|
| Abrami | Pathologie médicale. |
| Alglave | Pathologie chirurgicale |
| Aubertin | Pathologie médicale. |
| Basset | Pathologie chirurgicale |
| Baudomin | Pathologie médicale. |
| Binet | Physiologie. |
| Blanchetière | Chimie biologique. |
| Branca | Histologie. |
| Brulé | Pathologie médicale. |
| Busquet | Pharmacologie et matière médicale. |
| Cadenat | Pathologie chirurgicale |
| Champy | Histologie. |
| Chiray | Pathologie médicale. |
| Clerc | Pathologie médicale. |
| Debré | Hygiène. |
| I. de Jong | Anatomie pathologique |
| Duvoir | Médecine légale. |
| Ecalle | Obstétrique. |
| Fiessinger | Pathologie médicale. |
| Foix | Pathologie médicale. |
| Garnier | Patholog. expérimentle |
| Harvier | Pathologie médicale. |
| Heitz-Boyér | Urologie. |
| Hovelacque | Anatomie. |
| Joyeux | Parasitologie. |
| Labbé (Henri) | Chimie biologique. |
| Lardennois | Pathologie chirurgicale |
| Le Lorier | Obstétrique. |
| Lemaitre | Oto-rhino-laryngologie |
| Lemierre | Pathologie médicale. |
| Lévy Solal | Obstétrique. |
| Lhermitte | Pathologie mentale. |
| Lian | Pathologie médicale. |
| Mathieu | Pathologie chirurgicale |
| Metzger | Obstétrique. |
| Mocquot | Pathologie chirurgicale |
| Mondor | Pathologie chirurgicale |
| Moure | Pathologie chirurgicale |
| Mulon | Histologie. |
| Philibert | Bactériologie. |
| Ribierre | Pathologie médicale. |
| Richet Fils | Physiologie. |
| Tanon | Pathologie médicale. |
| Vaudescal | Obstétrique. |
| Verne | Histologie. |
| Villaret | Pathologie médicale. |

## III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

| MM. | |
|---|---|
| Gougerot | Pathologie médicale. |
| Guéniot | Obstétrique. |
| M. Retterer | Histologie. |

## IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

| MM. | | MM. | |
|---|---|---|---|
| Auvray..... | Clinique chirurgicale. | Léri.. ..... | Clinique médicale. |
| Chevassu .... | Clinique chirurgicale. | Lœper..... | Clinique médicale. |
| Laignel-Lavastine. | Clinique médicale. | Proust ..... | Clinique chirurgicale. |
| Lereboullet . | Clinique médicale infantile. | Rathery ..... | Clinique médicale. |
| | | Schwartz.... | Clinique chirurgicale. |

## V. — CHARGÉS DE COURS

| | |
|---|---|
| MM. Mauclaire, agrégé.. | Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes. |
| Frey..... | Stomatologie. |
| Chailley-Bert..... | Éducation physique. |
| Ledoux-Lebard..... | Radiologie clinique. |

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND'PÈRE
LE DOCTEUR ETIENNE-ALFRED LUTON

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.
Directeur de l'Ecole de Médecine de Reims.
(1830-1896)

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE
LE DOCTEUR ERNEST LUTON

Ancien Interne provisoire des Hôpitaux de Paris
Médecin des Hôpitaux de Reims
(1864-1916)

A MON BEAU-PÈRE
LE DOCTEUR A. PIATOT

Ancien Interne des Hopitaux de Paris
Ancien Président de la Société d'Hydrologie
et de Climatologie Médicales de Paris

A MA MÈRE

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE TEISSIER

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

Témoignage de mon respectueux attachement
et de ma profonde reconnaissance.

A MON PREMIER MAITRE EN MÉDECINE

MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE MICHEL

Médecin de l'Hôpital Tenon

Hommage de ma reconnaissance pour l'affection qu'il m'a sans cesse témoignée.

A MONSIEUR
LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CASTAIGNE

Hommage de mes sentiments tout dévoués et reconnaissants pour l'accueil qu'il a bien voulu me faire.

## A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

### STAGE

1916 M. le Professeur A. Chauffard.

1920 M. le Docteur Lion.

M. le Docteur Arrou.

### EXTERNAT

1920-21 M. le Docteur Savariaud.

1921-22 M. le Docteur Maurice Michel.

### INTERNAT

1922-23 M. le Docteur Pissavy.

M. le Professeur Agrégé André Léri.

1923-24 M. le Docteur Paul Sainton.

1924-25 M. le Docteur Barbier.

M. le Docteur Maurice Michel.

1925-26 M. le Professeur Pierre Teissier.

A. MM. Paul Ribierre, Tanon, Brulé, professeurs agrégés.

A. MM. Apert, Papillon, Laubry, Weil-Hallé, Jean Hutinel, Médecins des Hôpitaux.

A. MM. les Docteurs Gastinel, Cambéssédès, Piedelievre, H. Bénard, Louis Michon, J. Cathala, Rivalier.

AU DOCTEUR J. REILLY

Chef du laboratoire de l'Hôpital Claude Bernard

Témoignage de ma profonde gratitude pour les conseils qu'il n'a cessé de me donner dans l'élaboration de ce travail.

# AVANT-PROPOS

La Sérothérapie antiméningococcique, qui, avant la guerre, était le seul moyen de lutter avec succès contre le méningocoque, semble, depuis 1919,ne plus agir avec la même efficacité : les insuccès, d'abord peu nombreux, se sont multipliés de façon telle que la question se pose très souvent de savoir s'il y a lieu de continuer les injections de sérum ou s'il n'y a pas intérêt à leur substituer une autre méthode thérapeutique.

A quoi attribuer ce changement ? Nous n'avons pas l'intention de traiter ici cette question, longuement discutée et étudiée par de nombreux auteurs ; elle n'est pas encore résolue d'une façon définitive.Indépendamment des raisons anatomiques et de la difficulté que l'on rencontre souvent à porter le sérum au niveau même des lésions, il existe des causes plus générales.L'une d'elles, sur laquelle M. Martin vient d'insister tout récemment à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, est la virulence beaucoup plus grande du méningocoque B qui à l'heure actuelle est retrouvé dans la plupart des méningites cérébro-spinales.

Cette inefficacité tient-elle encore au fait que le sérum antiméningococcique est avant tout un sérum antimicrobien dont l'effet thérapeutique est en général toujours inférieur à celui d'un sérum antitoxique ? L'impossibilité d'isoler une toxine méningococcique ne permet pas de remédier à cet inconvénient.

Mais que ce soit pour une raison ou pour une autre qu'il ne nous appartient pas d'élucider ici, il est devenu

nécessaire, en attendant que la sérothérapie, par de nouvelles méthodes d'immunisation des animaux, soit redevenue active, de posséder une médication qui puisse la remplacer. Des médications adjuvantes sont proposées dont les résultats sont très encourageants mais malheusement trop inconstants pour que l'on puisse substituer ces méthodes à la sérothérapie. On connait l'heureuse influence de la vaccinothérapie et de la protéinothérapie sous-cutanée sur l'évolution des septicémies méningococciques ; mais on sait également que sur l'évolution des méningites leur action est assez inégale vraisemblablement à cause de l'indépendance relative des espaces sous-arachnoïdiens. Il est cependant d'un usage courant de les associer à la sérothérapie.

Le but de ce travail a été d'étudier la possibilité d'une protéinothérapie par voie rachidienne et c'est à cette fin que nous avons poursuivi l'étude des protéines extraites du méningocoque.

Il pourra sembler un peu paradoxal de s'adresser à une médication non spécifique quand on possède une médication spécifique telle que la sérothérapie ; mais on se rendra compte, au cours de ce travail, de l'insuffisance d'action de cette thérapeutique alors qu'une protéinothérapie banale, mais faite par voie rachidienne est capable, à elle seule, de déterminer la guérison du méningitique.

Les résultats encourageants obtenus, grâce à cette méthode, permettent d'espérer que, lorsque la technique en sera davantage précisée, la protéinothérapie intra-rachidienne prendra une place importante dans le traitement des méningites cérébro-spinales, tout au moins tant que la sérothérapie spécifique n'aura pas retrouvé son efficacité première.

# I

## Les différentes étapes de la sérothérapie antiméningococcique

Dès que Weichselbaum eut repris la description du germe qu'il avait découvert en 1886 et dès qu'il en eut établi définitivement l'individualité et le rôle dans l'étiologie de la méningite cérébro-spinale épidémique, différents auteurs s'efforcèrent de préparer un sérum susceptible de lutter efficacement contre cette maladie. Flexner réussit à immuniser des chevaux en leur injectant des cultures de méningocoques et fait connaître en 1906 les premiers résultats de ses recherches. En même temps que lui, Kolle et Wassermann, Jochmann, Ruppel en Allemagne, Markl en Autriche publient leurs travaux. Les premiers essais paraissant encourageants, M. Dopter commence dès la fin de 1907 à préparer un sérum antiméningococcique, qui peut être utilisé en France, dès 1908, au cours d'une épidémie importante. Il est possible de juger de son efficacité par la baisse dans une forte proportion de la mortalité.

Les statistiques publiées à l'époque sont sur ce point toutes comparables ; celles de MM. Netter et Debré, au lieu d'un pourcentage de 37 % de mort avant le sérum, montrent une chute de ce taux à 10,9 % dans les cas traités par le sérum. Ces auteurs peuvent conclure à ce moment : « l'heureuse influence du sérum ne se manifeste pas seulement par l'abaissement de la mortalité. Elle se traduit par l'atténuation des symptômes, l'abréviation de

la durée de la maladie, la moindre proportion des complications,.. Dans un certain nombre de cas la guérison se fait par une défervescence brusque qui fait suite à l'injection de sérum ». La léthalité des méningites traitées par M. Comby avant 1909 était de 75% ; elle tombe à 43% après l'avènement de la sérothérapie. De même MM. Barbier et Vaucher constatent les heureux effets du sérum dont l'action leur paraît s'exercer sur la température qui s'abaisse dans les 4 à 5 heures suivant l'injection, sur les phénomènes méningés, sur la durée et les complications. M. Salebert apporte à la Société Médicale des Hôpitaux les résultats obtenus au cours d'une épidémie (14 cas non traités avec 10 décès — 4 cas traités, 4 guérisons). M. Pierre Teissier montre également que la mortalité à l'Hôpital Claude Bernard est tombée au dessous de 19 % au lieu de 75 à 80% avant la sérothérapie.

Toutes ces observations publiées en France coïncident avec celles des auteurs étrangers : En Amérique Koplik voit dans son service la léthalité passer de 51,3 % à 18,18 %; Flexner n'a que 224 décès sur 712 malades soit 31,4 %. En Angleterre, les mêmes résultats sont notés par Ker (43 % au lieu de 80 %); de même en Autriche et en Allemagne, la mortalité est abaissée.

Les succès de la sérothérapie se poursuivent pendant les années suivantes, 1909 et 1910.

Dès 1911, l'observation montre à M. Dopter que, dans certains cas de méningite ou de septicémie à méningocoques, le sérum n'a aucune action. Or, précisément, le germe isolé par culture du liquide céphalo-rachidien ou du sang, bien que présentant les caractères essentiels du diplocoque de Weichselbaum, en diffère par certains autres : absence d'agglutination, de précipitation, de bactériolyse avec le sérum antiméningococcique en usage a cette époque. C'est ainsi que M. Dopter peut isoler le groupe des paraméningocoques ; ces germes sont d'ailleurs très rarement observés et les méningocoques se rencontrent à cette

époque dans 95% des cas : ces résultats incitent M. Dopter à préparer un sérum antiparaméningococcique, dont l'efficacité, vis-à vis des affections à paraméningocoques, ne parait le céder en rien au sérum antiméningococcique.

Jusqu'à la guerre, les résultats obtenus dans le traitement de la méningite cérébro-spinale paraissent aussi satisfaisants et l'opinion, admise par tous les auteurs et devenue classique de la valeur thérapeutique de la sérothérapie, est une fois de plus soutenue par M. Martin dans son rapport à la Société Médicale des Hôpitaux en 1915 : l'action du sérum est suffisamment démontrée par l'abaissement de la mortalité (65 à 80 %) avant la sérothérapie, (14 à 25 %) depuis l'emploi du sérum.

Mais cependant, à la même époque, une opinion un peu différente commence à se faire jour à l'étranger. Les auteurs anglais Rolleston, Burke, Abraham et Rowland, Ellis, Gaskell et Forster, A. Gardner Robb, devant la fréquence croissante des insuccès, en recherchent les causes et signalent la prédominance des méningites à paraméningocoques. Un peu plus tard, les travaux de Gordon aboutissent à la distinction de 4 groupes différents I, II, III, IV. Cette diversité des genres avait d'ailleurs été signalée en 1910-11 et en 1914 par M. Dopter qui avait pu isoler 3 races de paraméningocoques : $\alpha$, $\beta$, $\gamma$.

C'est en 1916 seulement qu'on observe en France les mêmes modifications de la flore méningococcique, explicables par l'apport des germes des pays voisins par les armées. En 1917, MM. Maurice Nicolle, Debains et Jouan reprennent l'étude des paraméningocoques et modifient l'appellation de ces germes qu'ils classent en méningocoques A. B. C. D. De concert avec M. Netter, ils préparent des sérums monovalents et un sérum polyvalent A et B pour commencer le traitement en attendant l'identification du germe en cause. D'ailleurs, il est rapidement établi que dans 85 à 90 % des cas de méningite, on rencontre le mé-

ningocoque B ; dans les autres, le méningocoque A et tout-à-fait exceptionnellement le méningocoque C.

Une opinion naquit très vite en Angleterre d'abord, que, vis-à-vis du groupe B ou II de Gordon, les résultats étaient moins satisfaisants même en employant le sérum correspondant. Les observations recueillies en France confirment pleinement cette notion et, de tous côtés, on signale que le sérum anti B paraît doué d'un pouvoir curatif inférieur à celui des autres sérums anti-méningococciques. M. Dopter fait remarquer cependant l'importance du résultat obtenu puisque les méningites à méningocoque B, non traitées par la sérothérapie, sont presque toujours mortelles.

Loin d'être résolu par les modifications apportées à la préparation des sérums et adaptées à la diversité des méningocoques, la question de la sérothérapie se pose d'une façon un peu inquiétante à cause des insuccès de plus en plus nombreux dans les années qui suivirent la guerre et elle fait l'objet d'une étude au Congrès de Médecine de Bordeaux en 1923. M. Dopter, dans son remarquable rapport, examine les résultats acquis, précise la conduite à tenir au cours du traitement de la méningite cérébro-spinale et envisage les moyens d'obvier aux échecs. Malgré les édifiantes statistiques de Flexner, de M. Dopter et de M. Netter qui semblaient montrer l'action du sérum, M. Dopter avoua lui-même que « même avec une conduite régulière, la sérothérapie se heurte encore à une assez grosse part d'insuccès ». Quelles sont les causes de ces insuccès ? M. Dopter croit pouvoir les résumer ainsi : virulence du germe (efficacité moindre du sérum anti B), associations microbiennes, âge des malades et surtout disposition anatomique des lésions. Ce même auteur insiste tout particulièrement sur ces dernières : cloisonnements méningés et ventriculite, contre lesquelles il serait nécessaire de pratiquer des ponctions cervicales ou sous-occipitales, des ponctions sphénoïdales et principalement ventriculaires.

Ces méthodes thérapeutiques nouvelles, destinées à porter au siège même des lésions le sérum anti-microbien, doivent être appliquées dès que l'on soupçonne une méningite cloisonnée ou une ventriculite avec pyocéphalie. M. Lewkowicz d'ailleurs va plus loin et, pensant que la lésion ventriculaire est la première en date, pratique systématiquement, dès le début du traitement, les injections ventriculaires de sérum.

Les résultats ont-ils répondu à l'attente des promoteurs de ces nouvelles méthodes ? L'efficacité de celles-ci semble être très variable dans les faits cités dans le rapport de M. Dopter : à côté des succès obtenus par M. M. Cantas, Ravaut et Kronulizky, L. Girard, les malades de MM. Chartier, Netter, Boidin et Weissembach n'éprouvèrent aucune amélioration par la sérothérapie rachidienne haute. La ponction sphénoïdale n'a été employée que dans trois cas de M. Cazamian avec 2 décès. Plus fréquemment utilisée la ponction ventriculaire avec injection de sérum semble avoir donné quelques résultats, mais encore trop peu nombreux. En 1923, M. Dopter a pu réunir 35 observations avec 26 morts, soit une mortalité brute de 72.9% ou rectifiée de 69.70% ; les essais des auteurs étrangers ne sont pas plus encourageants (une guérison sur 5 cas de MM. Landy et Hainley — 9 décès sur 9 de M. Stainley — une guérison de MM. Stetten et Roberts). Quant aux résultats obtenus par M. Lewkowicz en traitant systématiquement les malades par les injections ventriculaires, ils ne sont pas supérieurs à ceux que l'on obtient par la sérothérapie lombaire (22 malades — 8 morts = 36%)

M. Dopter conclut d'ailleurs à la fin de son rapport que si cette intervention peut être acceptée chez le nourrisson parce qu'elle est facile, il est difficile de la faire admettre dans la deuxième enfance et dans l'adolescence où il faut attendre au moins que l'épendymite se révèle pour entreprendre la trépanation (1)

(1) La mort par pyocéphalie ne survient en effet que dans un nombre assez restreint de cas (3 fois sur 40 méningites, M. Chiray) (11 fois sur 70 cas de mort. W.J Dauchy)

L'efficacité de ces méthodes fut d'ailleurs si variable que nombre de médecins préférèrent adjoindre à la sérothérapie, lorsque celle-ci était mise en échec, des thérapeutiques nouvelles et cette pratique est déjà si répandue qu'au Congrès de médecine de Bordeaux, à côté du rapport de M. Dopter, se place le rapport particulièrement intéressant de M.Boidin sur les méthodes adjuvantes du Traitement des méningococcies. Cet auteur, tout en insistant sur la nécessité d'appliquer toujours le sérum, ajoute ; « qu'il est des cas cependant où, malgré une technique « irréprochable de la sérothérapie, celle-ci reste impuis- « sante à juguler l'infection. Il en est ainsi dans les ménin- « gites cloisonnées. L'irritation méningée produite par le « sérum peut, d'autre part, contre-indiquer la continua- « tion de son emploi par voie rachidienne.Enfin, il est cer- « tain que le méningocoque, soit dans les méninges, soit « dans le sang, même impressionné par le sérum, résiste « parfois à son action. C'est dans ce cas qu'il serait con- « solant pour le médecin de ne pas se sentir désarmé et « de posséder d'autres moyens thérapeutiques capables « de suppléer une médication déficiente ou d'en parfaire « les effets. » A l'appui de ces affirmations, M. Boidin, qui avait déjà attiré l'attention sur la nécessité d'une médication adjuvante en 1917 et 1918, cite de nombreuses observations dans lesquelles, après l'échec de la sérothérapie, on avait du recourir à la bactériothérapie ou à la protéinothérapie. Nous n'avons pas ici à reprendre toutes ces observations dont le résumé se trouve dans le rapport de M. Boidin. Elles se ressemblent toutes : elles concernent des méningites pures ou suivies de septicémie ayant résisté à des doses plus ou moins considérables de sérum. Ce sont les observations de MM. Boidin et Weissenbach Florand et Fiessinger, Méry et Girard. Léon Tixier et Ro-

chebois, Codvelle, Lereboullet et Boulanger-Pilet, Izard et d'autres étrangers, Collins, Rolleston etc... M. Lewkowicz lui-même associe systématiquement aux injections ventriculaires la vaccinothérapie.

En résumé, ce qui paraît ressortir d'une façon évidente des rapports de MM. Dopter et Boidin, c'est d'abord l'existence d'échecs de la sérothérapie s'expliquant dans certains cas seulement par des dispositions anatomiques particulières, et c'est d'autre part la nécessité de recourir à ces médications nouvelles, dites adjuvantes, qui très souvent prirent une importance capitale après l'insuccès du sérum.

Depuis le congrès de Bordeaux, il ne semble pas que la question se soit modifiée. Nous avons pu retrouver de nouvelles observations dans lesquelles la résistance de l'infection à la sérothérapie est évidente : ce sont celles de M. Merle, de MM. Vialard et Darléguy auxquelles il faut ajouter les cas non moins intéressants de MM. Dayras et Marie, de M. Izard parus dans le Paris Médical. MM. Dayras et Julien Marie rapportent l'histoire de 4 méningites cérébro-spinales survenues dans une pension : deux se sont terminées par la guérison, les deux autres par la mort : l'une de ces dernières avait été traitée dès le 3$^{me}$ jour et avait reçu 700 centimètres cubes de sérum par voie rachidienne haute et basse ; l'autre, soignée le 5$^{me}$ jour par une sérothérapie intensive par voie rachidienne, musculaire et ventriculaire, est morte le 14$^{me}$ jour de sa maladie.

L'observation de M. Izard concerne une méningite cérébro-spinale soignée dès le 2$^{e}$ jour, qui, après 2 rechutes améliorées par le traitement, fit une 3$^{e}$ poussée terminée par la mort malgré la trépano-ponction ; la présence passagère d'un germe associé fut constatée.

M. Lewkowicz, dans un mémoire paru dans les Archives des maladies des enfants, expose les résultats obtenus par l'injection ventriculaire d'emblée au cours de

25 méningites cérébro-spinales. Sept de ces méningites se terminèrent par la mort : un des malades parut guérir, mais mourut quelques semaines après, à la suite de crises convulsives. La mortalité s'élève donc à 32 %, chiffre relativement élevé car, sur les 25 malades, six étaient des nourrissons. Malgré cela, l'auteur remarque d'ailleurs que : « dans les ventricules l'infection se maintient d'une « façon la plus tenace. Cela se manifeste d'une manière « remarquable dans les cas où l'on a exécuté plusieurs « injections intraventriculaires de sérum et où pourtant « les ventricules continuent à contenir des méningoco- « ques ». Rien ne peut mieux, nous semble-t-il, mettre en évidence la résistance qu'offre le méningocoque à la sérothérapie.

En Juin 1925, notre maître, M. le Professeur Pierre Teissier, attire l'attention sur les échecs de plus en plus fréquents de la sérothérapie, échecs d'ailleurs nullement limités à la France, mais enregistrés à l'étranger et notamment en Angleterre. Nous nous bornerons à rapporter ici les conclusions de M. Teissier : « L'acte thérapeu- « tique si indispensable et si rationnel que représente la « sérothérapie peut donc échouer dans des circonstances « où le sérum semble seul pouvoir être incriminé ».

Est-ce l'infériorité du sérum antimicrobien dont l'action est moins évidente que celle des sérums antitoxiques ? Est-ce la difficulté de préparer un sérum adapté à des espèces microbiennes variant sans cesse ?

« L'activité spécifique du sérum, ajoute M. Teissier, doit se dévoiler rapidement et complètement comme celle du salicylate de soude à l'égard du rhumatisme articulaire aigu, des sels de quinine contre le paludisme, des sels arsénicaux vis-à-vis des trypanosomiases ».

Au mois d'Août 1925, Lewkowicz, s'appuyant sur les succès qu'il obtient par les injections ventriculaires, préconise une fois de plus la sérothérapie intraventriculaire d'emblée. Sa statistique, qui résume toutes celles qu'il a

publiées depuis 1922, donne 34 cas de méningite avec 8 décès soit 23 % 50.

Mogilnicki, au Congrès franco-polonais, rapporte les observations de 85 cas de méningite chez des enfants au-dessous de 1 an, avec l'injection rachidienne et ventriculaire de sérum ; il observe 50 % de décès chez les sujets traités au cours de la 1re semaine et 90 % chez les malades traités après la 1re semaine.

Enfin Aleksander Domaszewicz, devant l'échec complet de la sérothérapie au cours de cinq méningites cérébro-spinales graves, signale les bons effets de l'injection d'air dans le canal rachidien.

En France, MM. Dufourt et Sédallian rapportent le cas d'une méningite cérébro-spinale à méningocoque B traitée à doses massives par le sérum injecté par voie lombaire, par voie ventriculaire et trans-cérébrale.

Et tout récemment, M. Netter constate à la Société médicale des Hôpitaux que les infections à méningocoques sont de plus en plus réfractaires à la sérothérapie. M. Martin insiste sur le fait que le méningocoque B, le plus fréquemment rencontré, le plus virulent, est plus difficile à combattre par la sérothérapie.

Sans vouloir discuter les services indéniables que la sérothérapie a rendus jadis, nous devons reconnaître que, malgré l'amélioration de la technique, les insuccès, *au cours du traitement de la méningite cérébro-spinale*, se font de plus en plus nombreux pour des raisons que nous ignorons encore et dont ne rendent compte qu'imparfaitement les explications que l'on en a donné. Le sérum a-t-il perdu de son efficacité ? C'est une opinion qui commence à se faire jour et que l'observation actuelle ne fait malheureusement que confirmer.

*
* *

Ce que nous venons de dire pour la méningite cérébro-spinale est encore plus vrai *pour les méningococcémies*

dans lesquelles la sérothérapie échoue fréquemment. Nous ne parlons pas de ces méningococcémies à marche foudroyante, revêtant parfois l'allure du purpura fulminans et que la rapidité de son évolution met au dessus de toute thérapeutique, mais des méningococcémies subaiguës à type pseudo-palustre que caractérisent la fièvre intermitente, les fluxions articulaires, les éruptions cutanées maculeuses, papuleuses ou purpuriques. Ces formes déjà décrites avant 1914 par MM. Netter et R. Debré, furent plus fréquemment observées au cours de la guerre et depuis 1918. Des descriptions qui en ont été données, ressort leur relative bénignité ; l'état général du malade reste satisfaisant malgré les accès fébriles pendant un temps assez long ; les malades ne semblent guère éprouver les méfaits de l'état infectieux qu'ils présentent. D'ailleurs, au point de vue pathogénique, il s'agit bien plus d'une bactériémie intermittente que d'une septicémie vraie : le méningocoque ne se multiplie pas dans le sang ; il n'essaime que pendant un temps très court : la preuve en est donnée par le résultat des hémocultures qui ne sont positives qu'après plusieurs tentatives infructueuses. L'atteinte méningée manque pendant longtemps et, quand elle existe, elle est souvent fruste ou latente ; elle survient tardivement et l'on ne trouve que rarement le méningocoque dans le liquide céphalo-rachidien. Parfois même le processus infectieux s'atténue spontanément, sans traitement spécifique, par l'espacement de plus en plus grand des accès fébriles au fur et à mesure de l'évolution.

Tous ces caractères : bénignité relative de l'infection, longue durée de l'évolution, bactériémie fugace, apparition tardive de la localisation méningée, devaient faire espérer une action rapide de la sérothérapie. Or, il fut rapidement constaté que la sérothérapie sous-cutanée était le plus souvent manifestement insuffisante bien que l'on ait signalé des guérisons avec ce mode de traitement. D'ailleurs, il ne faut pas oublier que la guérison peut survenir

spontanément et que, dans les cas traités par la sérothérapie et terminés favorablement, il fut nécessaire de prolonger le traitement et d'injecter des quantités considérables de sérum. M.Paul Sainton, dans un travail sur ce sujet dans le Paris Médical de Juillet 1918, cite l'observation d'une malade de M. Brulé qui reçut deux litres de sérum, et,reconnaissant le peu d'efficacité de la sérothérapie sous-cutanée, il donne sa préférence à la voie intra-musculaire, la voie intraveineuse pouvant déterminer des accidents anaphylactiques.

D'autres auteurs MM. Paul Ribiérre, Marcel Bloch et Pierre Hébert reconnaissent, eux aussi, l'inefficacité de la voie sous-cutanée et insistent sur la nécessité de recourir à l'injection intra-rachidienne même en l'absence d'épisode méningé cliniquement appréciable. Ils ont pu observer et traiter par la sérothérapie cinq malades : la guérison ne fut obtenue qu'avec la sérothérapie intra-rachidienne dans trois cas (obs. II III IV) ; dans l'observation I, la guérison survint tardivement à la suite d'injections sous-cutanées répétées de sérum ; le malade de l'observation V mourut d'un choc au cours de l'injection intra-veineuse. Deux autres malades enfin ne reçurent pas de sérum, le diagnostic n'ayant pas été franchement posé dès le début : l'un guérit complètement par l'injection de sels arsenicaux, l'autre mourut subitement au bout de deux mois.

Ces faits concernant des méningococcémies sans épisodes méningés cliniquement appréciables qui guérirent par des injections intra-rachidiennes de sérum parurent déconcertants ; mais Paul Ribièrre et ses collaborateurs les expliquèrent par le séjour des méningocoques au voisinage des méninges, suffisamment près d'elles pour déterminer parfois une simple réaction de voisinage. Ce serait donc à côté des méninges que les méningocoques végèteraient et c'est de ces gites que partiraient les décharges bactériémiques. MM. Pierre Hébert et Marcel Bloch avaient déjà attiré l'attention sur ces gites à méningocoques pour

expliquer les insuccès du sérum dans les méningococcémies ou dans les méningites. Cette interprétation, si séduisante au point de vue pathogénique, ne nous semble pas cependant capable d'expliquer les échecs de la sérothérapie. Comment admettre la persistance de ces gites chez des sujets soumis à l'injection de doses considérables de sérum à moins de reconnaître que celui-ci est inefficace ?

De plus, il est noté dans diverses observations que la voie sous-cutanée est insuffisante, et qu'il est courant de recourir aux voies intra-musculaires ou mieux intraveineuses. Une telle différence de résultats dans le mode d'application du sérum ne va-t-elle pas à l'encontre de l'idée de spécificité ?

Comparons cette action à celle de la sérothérapie antidiphtérique : celle-ci agit, que ce soit par voie sous-cutanée, par voie intra-musculaire, par voie intraveineuse et la différence qui existe entre ces diverses voies n'est qu'une différence tenant à la *rapidité d'action* (le sérum par voie veineuse agit plus vite, mais moins longtemps que par voie sous-cutanée). Rien de ceci n'existe dans la sérothérapie méningococcique : l'injection intraveineuse de sérum anti-méningococcique met en jeu tout le mécanisme des actions de choc à tel point qu'il n'est pas permis d'écarter à priori leur intervention dans l'heureux effet des résultats obtenus. Nous reviendrons plus loin sur cette notion.

L'action spécifique du sérum parut si peu nette que nombre d'auteurs ont utilisé dans le traitement des méningococcémies d'autres méthodes : la vaccinothérapie, le pyothérapie aseptique et la protéinothérapie. Ces méthodes et les résultats qu'elles ont donnés sont étudiés dans le rapport de M. Boidin où sont réunies un certain nombre d'observations dans lesquelles l'inefficacité du sérum nécessite l'emploi de ces méthodes.

Depuis le Congrès de Bordeaux, il ne paraît pas que

la sérothérapie, *dans les septicémies méningococciques*, ait donné des résultats plus encourageants : MM. Froment et P. Ravault obtinrent la guérison de leur malade en associant la vaccinothérapie aux injections de sérum. M. Remilly, à la Société de Pédiatrie, apporte l'observation d'un enfant de 22 mois, atteint de méningococcémie avec méningite : malgré un traitement par le sérum commencé dès le 2e jour de la maladie, la guérison ne survint qu'au bout de 2 mois et l'enfant resta complètement aveugle. Dans un autre cas de méningococcémie avec méningite, M. Merle n'obtient la guérison que par la vaccinothérapie, après échec complet de la sérothérapie. Nous citerons encore une observation de M. le Pr Merklen, publiée dans le Paris Médical dans laquelle l'action du sérum fut à peu près nulle et n'arrêta pas la marche de la maladie : on dut recourir à la protéinothérapie et au choc anaphylactique.

*
* *

Si, à la fin de ce chapitre, nous essayons de résumer l'histoire de la sérothérapie anti-méningococcique, nous sommes obligés d'avouer qu'elle a connu des fortunes très diverses :

De 1908 à la guerre, les succès sont évidents ; la mortalité baisse dans des proportions impressionnantes. Il semble qu'on puisse tout attendre de cette méthode. Mais, déjà en 1910-1911, la question des paraméningocoques est posée.

De 1914 à 1917, en Angleterre d'abord, en France ensuite, les insuccès se font plus fréquents et cette élévation de la mortalité est mise sur le compte de la pluralité des méningocoques.

De 1917 à 1923, malgré la sérothérapie polyvalente et monovalente on observe de nombreux cas qui résistent au traitement. Ces échecs sont attribués aux cloisonnements rachidiens plus fréquemment constatés et à la ventri-

culite : c'est l'ère des injections rachidiennes hautes et ventriculaires ainsi que la naissance des méthodes adjuvantes.

Depuis 1923, il semble bien que la sérothérapie continue à être nettement insuffisante ou même inopérante dans un certain nombre de cas sans que l'on puisse en expliquer la cause ; les méthodes adjuvantes par contre prennent dans le traitement des méningococcies une importance de plus en plus grande.

II

## Etude critique de quelques cas de méningites cérébro-spinales traités par la sérothérapie.

Au mois de Juin 1925, M. Pierre Teissier, dans une de ses cliniques insista sur la gravité des méningites cérébro-spinales, qui, depuis 1919 avaient été traitées dans son service et sur la mortalité élevée malgré une technique de sérothérapie aussi rigoureuse que possible. Nous ne saurions mieux faire que de le citer : « La situation « n'était plus, après la guerre, celle que j'avais constatée « à l'Hôpital Claude Bernard lors de l'épidémie de 1908 « et dans les années qui suivirent. Ce n'était plus la « proportion de succès qui m'avait permis de louer avec « nombre de mes collègues l'efficacité du sérum antimé« ningococcique. Ce n'était plus les statistiques remar« quables témoignant de l'abaissement de la mortalité à « 19 %, 13 %, 11 %., mais le retour aux taux désespérants « de la période qui avait précédé toute intervention sé« rothérapique... Vous comprendrez que, devant un ré« sultat aussi décourageant, j'ai été conduit à me deman« der en définitive, toutes raisons bien pesées, s'il ne fal« lait pas cesser de croire à l'activité du sérum antimé« ningococcique ».

L'examen des observations ci-jointes permet en effet de constater le taux élevé de la mortalité et d'expliquer le pessimisme de M. Pierre Teissier.

Nous avons pu réunir 69 cas de méningites cérébro-spinales soignées à l'Hôpital Claude Bernard de 1919 aux deux premiers mois de 1925 : 47 se sont terminées par la

mort. La léthalité s'élève donc à 69 %. Si de ce chiffre on retire 8 cas concernant les malades morts dans les 24 premières heures et sur lesquels le traitement n'a pu agir, il reste 61 méningites avec 39 décès ce qui correspond à une mortalité de 63,9 %, taux énorme pour une mortalité rectifiée. Cette mortalité varie d'ailleurs suivant les années et oscille de 30 % en 1924, à 87 % en 1920, (en 1925, en Janvier et Février, 5 malades avec 5 décès).

| Années | Nombre de Méningites | Morts | Mortalité brut | Morts dans les 24 premiers jours | Mortalité rectifiée |
|---|---|---|---|---|---|
| 1919 | 21 | 16 | 76 % | 3 | 72 % |
| 1920 | 10 | 9 | 90 % | 2 | 87 % |
| 1921 | 5 | 3 | 60 % | 1 | 50 % |
| 1922 | 6 | 4 | 66 % | néant | 66 % |
| 1923 | 8 | 5 | 62 % | 1 | 57 % |
| 1924 | 14 | 5 | 35 % | 1 | 30 % |
| 1925 (2 premiers mois) | 5 | 5 | 100 % | néant | 100 % |
| Total..... | 69 | 47 | 68 % | 8 | 63,9 % |

On peut être surpris à juste titre du nombre élevé des décès pour des méningites traitées par le sérum. Dans quelques cas on doit incriminer le traitement tardif, les malades n'arrivant parfois à l'Hôpital que quelques jours après le début de leur maladie ; mais indépendamment de ces faits regrettables, les autres malades sont venus le 2e ou 3e jour de leur méningite, dans de bonnes conditions pour recevoir un traitement précoce. Nous verrons que malgré cela, malgré surtout une thérapeutique intensive (puisque certains malades ont reçu un litre et plus de sérum par voie rachidienne et intraveineuse) des malades atteints de méningite de gravité moyenne en apparence, sont morts plus ou moins rapidement sans que l'on ait pu mettre en évidence une lésion anatomique spéciale ou une infection secondaire. Ce traitement fut parfois pour-

suivi avec une opiniâtreté telle qu'elle put paraître excessive à notre maître, M. Pierre Teissier. Enfin nous verrons que, parmi les cas terminés par la guérison, deux malades ont guéri spontanément, après avoir refusé la ponction et l'injection de sérum.

Nous examinerons successivement les cas mortels et les cas guéris pour nous permettre de juger de l'action de la sérothérapie dans tel ou tel cas particulier.

*
* *

## I. Méningites cérébro-spinales terminées par la mort

1) *Malades morts dans les 24 premières heures.*

Huit malades sont morts dès la première journée de leur séjour ; ils sont arrivés mourants et n'ont pu bénéficier de l'action thérapeutique du sérum.

2) *Cas mortels malgré la sérothérapie.*

Nous n'avons pas la prétention de les examiner tous. Nous insisterons principalement sur ceux dont l'observation paraît plus démonstrative. Dans trois de ces cas, l'autopsie peut mettre en évidence une ventriculite avec pyocéphalie. Dans 5 autres cas, une infection secondaire s'est ajoutée tardivement à l'infection méningococcique.

### OBSERVATIONS

Obs. — B... Raymond, 17 ans, Boucher.

Entre le 5 août 1919 pour méningite cérébro-spinale évoluant depuis 48 heures.

Il présentait à son entrée des signes de méningite à prédominence spinale, sans aucun symptôme cérébral. Bon état général. Aucun signe clinique de méningococcémie. Dès son entrée, on commence la sérothérapie et il reçoit 100 cent. cubes de sérum ; dans les 2 premiers jours on constate une légère amélioration des signes cliniques et la température tombe subitement à 37, 8. On peut espérer la guérison quand le 9 août,

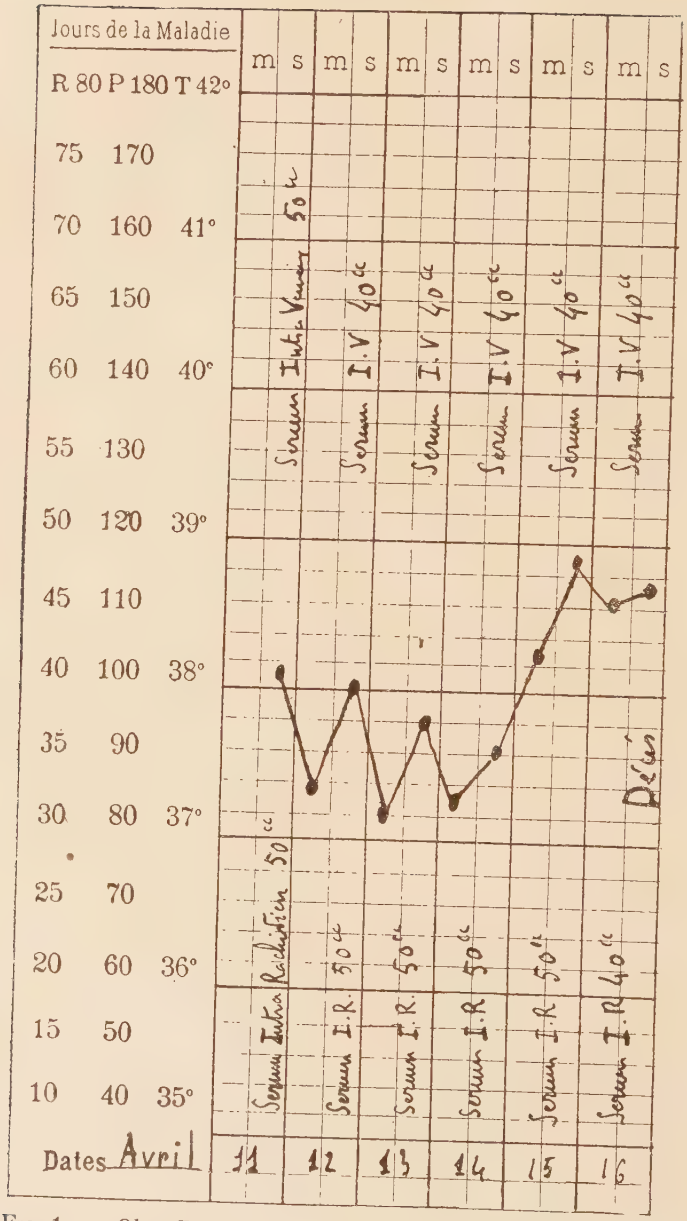


Fig. 1. — Obs. P... Désiré.
Méningite cérébro-spinale à méningocoque A. 280 cm³ de sérum intra-rachidien. — 270 cm³ de sérum intra-veineux. — 50 cm³ intra-musculaire.

malgré la continuation de la sérothérapie, la température remonte et les signes méningés reparaissent plus intenses. On poursuit la sérothérapie tous les jours jusqu'au 12 août (230 cc. de sérum intra-rachidien). Malgré cela, le liquide céphalo-rachidien reste trouble et purulent. A partir du 12 Août, les signes méningés s'accentuent, l'état général s'aggrave : torpeur, obnubilation complète, mouvements carphologiques. Puis hyperthermie et mort le 15 août.

*En résumé ; méningite cérébro-spinale,* dont le germe n'a malheureusement pas été identifié, de moyenne intensité au début, traitée dès le 3e jour. Malgré 440 centimètres cubes de sérum A et B intra-rachidien et 40 cm³ intraveineux, la maladie se termine par la mort ; l'autopsie n'a pas été pratiquée.

Obs. — P... Désiré, 19 ans. Employé de commerce.

Entre le 11 avril 1924 pour méningite cérébro-spinale à méningocoque A ainsi que l'ont montré ultérieurement les examens de laboratoire.

Malade depuis 24 heures, il présente des signes de méningite cérébro-spinale avec délire et agitation. Evolution presque apyrétique.

Reçoit, le 11 avril, 50 cc. de sérum A. B. C. intra-rachidien et autant intra-veineux.

*Le 12 avril,* 50 cc de sérum B intra-rachidien et 40 cc³ intraveineux.

*Le 13 avril,* 50 cm de sérum A.B intra-rachidien et 40 intra-veineux.

Une légère amélioration des signes cliniques se fait sentir ; mais le liquide reste purulent quoique un peu moins épais. Le méningocoque identifié appartient au groupe A.

*Le 14 avril,* 50 cm³ de sérum A intra-rachidien et 40 intraveineux.

*Le 15 avril,* 40 cm³ intra-rachidien, 40 intra-veineux.

Le liquide céphalo-rachidien contient toujours des méningocoques, la température s'élève.

*Le 16 avril,* 80 cm³ intra-rachidien, 40 cm³ intra-veineux 20 intra-musculaire.

Le malade meurt dans la soirée.

*Autopsie* : on ne constate aucun cloisonnement médul-

laire aucune adhérence, mais des traînées purulentes à la surface de la moëlle. Les ventricules latéraux ne sont pas dilatés et ne contiennent qu'une petite quantité de liquide ; le 4e ventricule est légèrement dilaté.

*En résumé* : *méningite cérébro-spinale du type A* à évolution mortelle, malgré 280 cm³ de sérum intra-rachidien, 270 cm³ intra-veineux et 50 cm³ intra-musculaire injectés en l'espace de 6 jours. L'autopsie ne décèle aucune cause anatomique qui puisse être l'origine de cette évolution fatale.

Obs. — Ar... Mohamed 35 ans.

Entre le 8 avril 1923 pour méningite cérébro-spinale du type B au 3e jour de sa maladie.

Les signes, qu'il présentait à son entrée, étaient ceux d'une méningite surtout spinale avec fièvre peu intense.

Il reçoit en 16 jours par dose journalière : 670 cm³ de sérum intra-rachidien, 680 cm³ de sérum intra-veineux.

Le 1er jour, sérum polyvalent, le 2e jour sérum anti B.

On constate une amélioration clinique légère, mais certaine, dans les 2 premiers jours : le liquide céphalo-rachidien s'éclaircit, les méningocoques sont moins nombreux ; mais aucune modification de la température qui a plutôt tendance à s'élever.

Ensuite, malgré la sérothérapie, reprise de tous les symptômes ; le liquide céphalo-rachidien reste constamment trouble avec polynucléaires altérés et méningocoques ; à partir du 20 avril, on constate un amaigrissement prononcé avec asthénie ; on suspend la sérothérapie et on la remplace par de l'autovaccin. L'état général s'aggrave progressivement, les signes méningés persistent, le liquide céphalo-rachidien est toujours purulent et contient des méningocoques. La mort survient le 31e jour de la maladie.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

*En résumé* : *méningite cérébro-spinale à méningocoques B soignée dès le 3e jour par doses énormes de sérum (1350 cm³ de sérum)* ayant présenté une légère amélioration au début, mais ayant évolué malgré tout vers la mort.

Obs. — V... Léon, 30 ans.

Méningite cérébro-spinale à méningocoque A. Entre le 28 février 1924 après 5 jours de maladie. Il reçoit une quan-

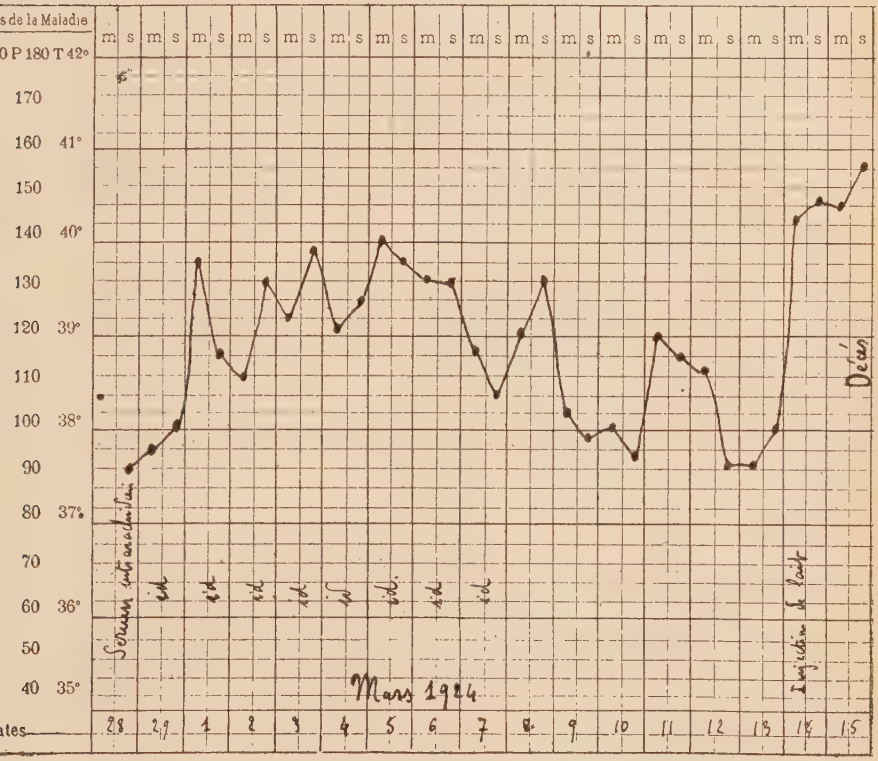


Fig 2. — Ob. V... Léon.
Méningite cérébro-spinale à méningocoque A. 355 cm³ de sérum intra-rachidien. — 100 cm³ de sérum intra-musculaire et 20 cm³ intra-veineux. Injection de lait.

tité totale de 355 cm³ de sérum intra-rachidien, 20 $cm_3$ intra-veineux, 100 cm³ intra-musculaire.

On constate une amélioration des signes cliniques et l'éclaircissement du liquide céphalo-rachidien trois jours après son entrée ; mais rapidement les signes méningés s'accentuent

le liquide céphalo-rachidien redevient purulent et le malade meurt le 15 mars après une poussée hyperthermique.

*Autopsie* : les ventricules sont normaux, on ne constate aucun cloisonnement des méninges cérébrales ou médullaires.

*En résumé* : *méningite cérébro-spinale A.* soignée un peu tardivement, mais par doses importantes de sérum, qui amènent d'abord une légère sédation des symptômes. Cette amélioration n'est que passagère : la mort survient 15 jours après l'entrée à l'hôpital. L'autopsie ne permet pas d'attribuer la cause de cette mort à une disposition anatomique spéciale.

Obs L... Marcel. 23 ans.

Malade depuis cinq jours (malaise et céphalée augmentant progressivement) ; entre le 30 avril 1920 avec des signes de méningite cérébro-spinale évidents : bon état général ; pas de délire, le liquide céphalo-rachidien contient des polynucléaires altérés et des méningocoques qui furent identifiés ultérieurement (B)

le *30 avril*, reçoit 60 cm3 de sérum polyvalent intra-rachidien.

le *1 Mai* : amélioration, la température descend à 38°, la céphalée est en partie calmée, la raideur persiste.

A partir de ce moment, il reçoit en 12 jours 580 cmc de sérum intra-rachidien, 60 cmc intra-veineux et 120 cmc intra-musculaire ; on constate une série d'améliorations et d'aggravations successives. Le liquide par instant semble plus clair ; mais on constate toujours du méningocoque le 3 mai, le 6 mai et le 11 mai.

A partir dn 9 mai, aggravation progressive de l'état général.

Mort le 12 mai.

Pas d'autopsie.

*En résumé : méningite cérébro-spinale à méningocoque* B d'intensité moyenne au début, traitée par des doses importantes de sérum, malheureusement à partir du 6e jour. Amélioration rapide au début, puis rechutes successives et mort 12 jours après l'entrée à l'hôpital. Rien ne

pouvait faire penser à une ventriculite ou à un cloisonnement méningé.

Obs. D... Gustave 25 ans.

Entre à l'Hôpital Claude Bernard le 24 Juin 1923 pour méningite cérébro-spinale; le méningocoque identifié à 4 reprises

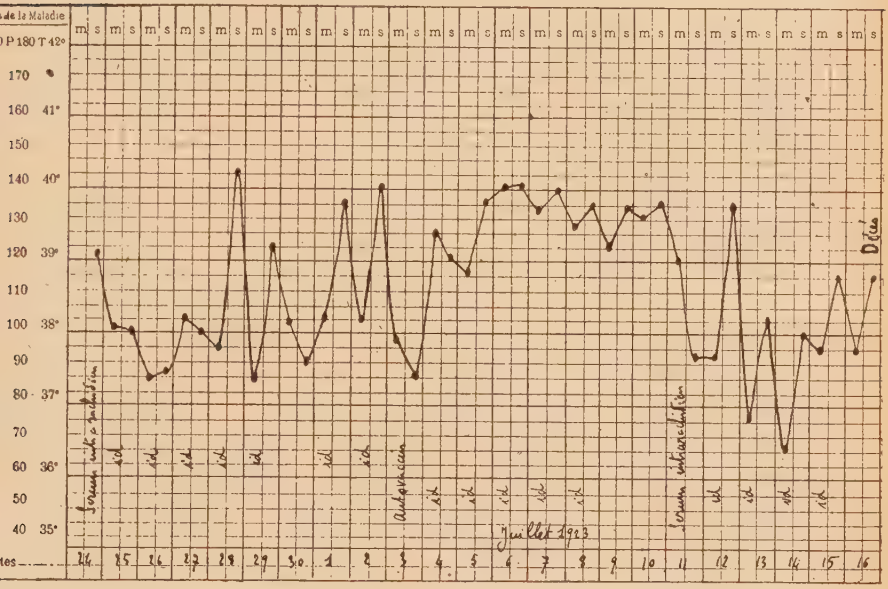


Fig. 3. — Obs. D... Gustave.

Méningite cérébro-spinale à méningocoque B ; 540 cm³ de sérum intra-rachidien. — 720 cm³ de sérum intra-veineux. — 160 cm³ de sérum intra-musculaire. Auto-vaccin.

appartient au groupe B, le début progressif est marqué par des troubles digestifs vagues et quelques signes pulmonaires durant 8 jours.

A son entrée : signe de méningite cérébro-spinale typique avec délire.

En 23 jours le malade reçoit 720 cmc de sérum intra-veineux. 160 cmc de sérum intra-musculaire.

540 cmc de sérum intra-rachidien. Soit au total 1420 cmc.

Une interruption de traitement du 5 au 11 avril est nécessitée par une réaction sérique.

Le traitement est complété par l'auto-vaccinothérapie : le malade reçoit en injections sous-cutanées 21 milliards de germes tués par la chaleur.

Malgré ce traitement intensif, on constate à tous les examens du liquide céphalo-rachidien, notamment le 10, le 13 et le 15 Juillet, la présence de méningocoques en nombre sensiblement égal à celui constaté à l'examen. De plus, apparition de panophtalmie et de signes de septicémie méningococcique Mort le 16 juillet.

Pas d'autopsie.

*En résumé : méningite cérébro-spinale à méningocoque B, compliquée de septicémie,* évoluant vers la mort sans qu'aucune amélioration n'ait été constatée malgré un traitement sérothérapique et vaccinothérapique suffisant. Aucun signe clinique de cloisonnement méningé ou de ventriculite.

Les 3 observations suivantes concernent des méningites cérébro-spinales terminées par la mort et à l'autopsie desquelles on constata une pyocéphalie.

Obs. C... Henri 23 ans.

Entre le 11 février 1922 pour méningite cérébro-spinale à méningocoque A. à prédominance spinale. Aucun signe cérébral.

Soigné dès le 4e jour de sa maladie.

le *11 février*, reçoit 60 cmc de sérum polyvalent intra-rachidien.

le *12 février*, reçoit 70 cmc de sérum anti A intra-rachidien et 50 cmc intra-veineux ainsi qu'une injection d'auto-vaccin.

La sérothérapie est continuée pendant 14 jours : le malade reçoit au total 410 cmc de sérum intra-rachidien et 100 cmc intra-veineux ainsi que cinq injections d'auto-vaccin.

L'état général et l'état local s'améliorent progressivement, le liquide céphalo-rachidien s'éclaircit, les méningocoques disparaissent.

On suspend la sérothérapie le 24 février alors que la température est normale, que le liquide céphalo-rachidien est clair et ne contient plus que quelques polynucléaires et des lymphocytes. Les escarres se cicatrisent.

La convalescence s'annonce et, à part quelques douleurs articulaires dans les genoux et les poignets, rien d'important ne survient.

Le *16 mars*, quelques vomissements bilieux.

Le *18 mars*, la céphalée reprend, léger strabisme interne. Pas de troubles de la vue.

Le liquide céphalo-rachidien est légèrement ambré, sans réaction leucocytaire nouvelle.

Ces symptômes se calment le 19 mars et les jours suivants.

Le *22 mars*, la céphalée reprend plus intense, le malade change brusquement d'aspect, il est prostré, abattu. Il meurt le soir même après avoir présenté quelques mouvements convulsifs.

*Autopsie* : on ne constate aucun exsudat sur la convexité cérébrale, mais une dilatation importante des ventricules latéraux qui contiennent un liquide purulent sans germe apparent à l'examen direct.

Le 4e ventricule est distendu : un frottis fait avec la sérosité méningée de la région bulbo-protubérantielle met en évidence des méningocoques intra et extra-cellulaires.

Quelques adhérences lâches existent au niveau de la moelle dorsale et délimitent des logettes multiples remplies de liquide purulent jaune verdâire.

*En résumé, méningite cérébro-spinale à méningocoque* A ayant guéri en apparence mais ayant déterminé des cloisonnements méningés et une pyocéphalie malgré l'injection de 510 $cm^3$ de sérum.

Les deux autres cas de pyocéphalie concernent l'un un enfant de 12 ans 1/2 (F. Armand) dont l'observation va suivre et l'autre un enfant de 9 mois (R..Odette). Nous n'avons pu retrouver son observation ; mais nous avons pu relever le protocole de l'autopsie sur le cahier d'amphithéâtre. Chez ces deux enfants, on constate une dilatation des ventricules latéraux qui contenaient du pus.

Nous terminerons l'examen des cas mortels en don-

nant cinq observations d'infection secondaire au cours de méningites cérébro-spinales.

Les observations de deux cas ont été rapportées par MM. Pierre Teissier et J. Reilly au Congrès français de médecine de Bruxelles en 1920 :

Le premier concerne un malade de 38 ans atteint de méningite cérébro-spinale à méningocoque A qui a guéri en 5 jours et a présenté,2 jours après sa défervescence, un érysipèle suivi d'une méningite à streptocoques.

Le 2e concerne une femme de 38 ans qui présenta au cours d'une méningite cérébro-spinale à méningocoque B un foyer pleuro-pulmonaire de la base gauche. La méningite et le foyer pulmonaire guérissent ; mais trois jours après, les signes méningés réaparaissent et l'on constate dans le liquide céphalo-rachidien la présence de pneumocoques.

Les autres observations sont plus récentes :

Obs. H... Eugène 18 ans.

Entré à l'Hôpital le 7 avril 1923 pour méningite cérébro-spinale à méningocoque B. Soigné dès le 2e jour de sa maladie,il reçoit 180 cm³ de sérum intra-rachidien et 210 cm³ intraveineux en 4 jours (le sérum monovalent anti B ayant été utilisé dès le lendemain de son arrivée.)

On constate une légère amélioration de l'état général.

*Le 10 avril* : reprise de tous les symptômes avec agitation et délire.

*Morte le 11 avril.* L'examen du liquide retiré par ponction aussitôt la mort montre la présence d'un streptocoque à l'état pur que l'on retrouve dans l'exsudat méningé prélevé à l'autopsie.

L'origine de cette infection secondaire est peut être une otite chronique qui d'ailleurs n'avait donné lieu à aucun écoulement depuis très longtemps ; à l'autopsie, aucune réaction mastoïdienne n'est constatée.

Obs. F.. Armand 12 ans.

Entré le 9 Janvier 1925 pour méningite cérébro-spinale ; le méningocoque paraît être du groupe B ; mais il est agglutiné plus légèrement par le sérum anti A.

Soigné le 2e jour, il reçoit 390 cm³ de sérum intra-rachi-

dien, dont 230[3] en 7 jours, sans aucune amélioration clinique et le liquide céphalo-rachidien reste louche et contient des méningocoques jusqu'au 20 Janvier. La méningite est compliquée ultérieurement d'iritis avec hypopion et de conjonctivite bilatérale traitée par du sérum en injection sous-conjonctivale ; après une accalmie transitoire qui survient le 21 et 22 Janvier, les signes généraux et méningés subissent une recrudescence : le liquide céphalo-rachidien redevient louche et purulent ; il contient des streptocoques. Mort le 26 Janvier.

Obs. B.. Charles 35 ans.

Entré à Claude Bernard le 19 Juillet 1923 pour une méningite qui a débuté brusquement le 17 ; le 18 juillet, il est hospitalisé à l'Hôpital St Louis où on lui injecte 20 cm[3] de sérum polyvalent intra-rachidien et 30 cm[3] sous-cutané. A son arrivée, il présente des signes d'une méningite cérébro-spinale grave avec purpura ; le liquide céphalo-rachidien est louche et contient des méningocoques identifiés ultérieurement : groupe B.

Il reçoit tous les jours du sérum par voie intra-rachidienne et intra-veineuse et malgré cela, on trouve journellement jusqu'au 29 Juillet des méningocoques dans le liquide céphalo-rachidien. L'état général ne s'améliore pas, la température se maintient entre 39° et 40° ; les signes méningés persistent et sont aussi intenses.

*Le 29 Juillet*, légère amélioration des signes méningés qui se poursuit jusqu'au 2 Août. Pendant ce laps de temps, le malade présente un foyer de congestion pulmonaire de la base gauche ; les méningocoques ont disparu du liquide céphalo-rachidien.

*Le 2 Août* : les signes méningés reprennent, les méningocoques reparaissent et sont constatés dans le liquide céphalo-rachidien jusqu'au 11 Août.

Le *12 Août* ; l'injection intra-rachidien de sérum est accompagnée de symptômes inquiétants : cyanose, dyspnée, angoisse.

*Le 15 Août*, les méningocoques disparaissent ; mais on constate la présence de staphylocoques. A partir de ce moment, la méningite se complique d'une septicémie à staphylocoques (hémoculture positive).

*Mort le 24 Août*.

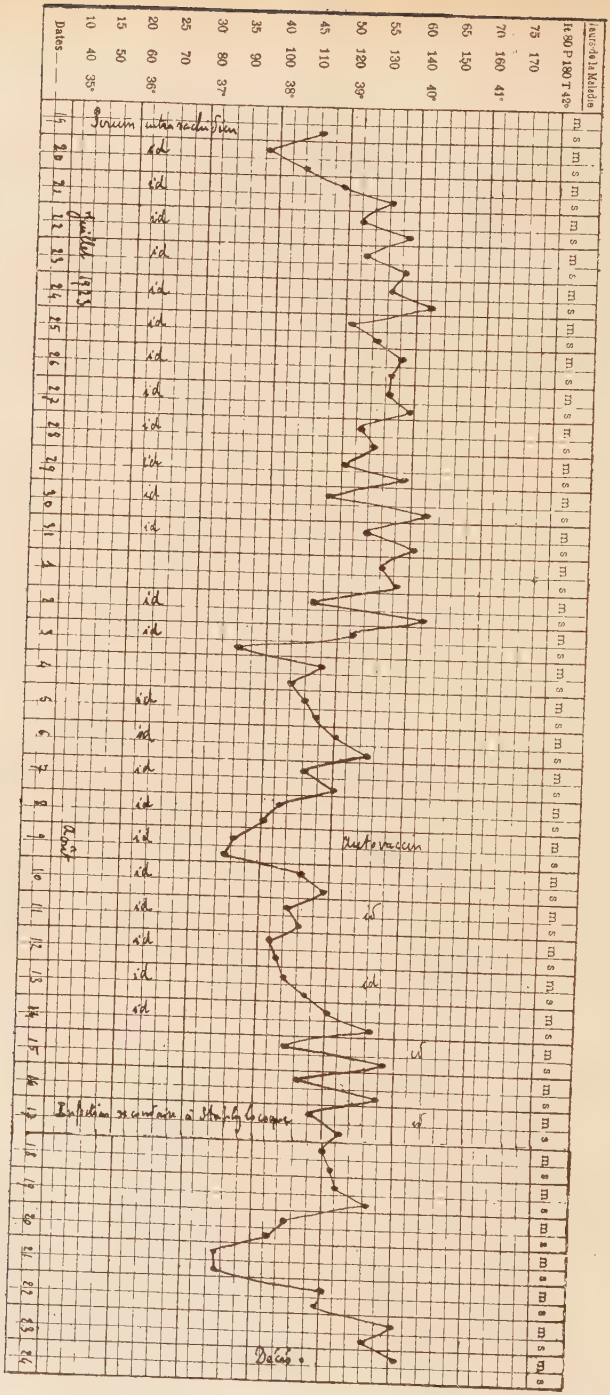


Fig. 4. — Obs. B..... Charles.

Méningite cérébro-spinale à méningocoque B.
1075 cm³ de sérum par voie rachidienne. — 400 cm³ intra-veineux. 550 cm³ intra-musculaire. Auto-vaccin. Infection secondaire à staphylocoques.

*En résumé méningite cérébro-spinale à méningocoque B.* traitée dès le 2e jour par 2085 cm³ de sérum.

1075 cm³ par voie rachidienne.

460 cm³ par voie intra-veineuse.

550 cm³ par voie intra-musculaire.

En outre, le malade a reçu 50 cm³ de sérum anti-pneumococcique et des injections d'auto-vaccin.

Malgré cette thérapeutique énergique (peut être trop énergique) les méningocoques ont été *constatés presque continuellement dans le liquide céphalo-rachidien* et rien dans l'état du malade ne pouvait faire espérer une amélioration quand tardivement, au 29e jour de la méningite, une infection secondaire est venue accélérer l'évolution fatale.

L'autopsie n'a pu être pratiquée : mais à aucun moment de l'évolution on n'a constaté le moindre signe de cloisonnement méningé ou de pyocéphalie.

Ces faits d'infections secondaires sont relativement fréquents et nous rappellerons à ce sujet les travaux de M. M. Netter et Salanier, la thèse de Mlle Servais, celle plus récente de M. Adjali et les observations de MM. Barbier et Lebèe, de M. Izard.

Ces infections secondaires peuvent être dues à un microbe ayant déterminé déjà des lésions vicérales, foyer pulmonaire ou otite. Mais elles surviennent aussi sans cause apparente tardivement vers le 15e jour de la méningite. On peut se demander alors, si les injections répétées de grande quantité de sérum n'entrent pas en cause, au moins indirectement, en déterminant des troubles de la perméabilité méningée déjà atteinte et en permettant ainsi le passage de germes saprophytes du rhino-pharynx devenus violents par suite de l'affaiblissement de l'organisme. Ces infections secondaires paraissent en effet plus fréquentes depuis que la résistance plus grande du méningocoque à la sérothérapie rend nécessaires des injections de sérum répétées et plus abondantes qu'au début de l'ère sérothérapique.

De l'examen des observations des cas mortels que

nous avons pu recueillir à l'hôpital Claude Bernard, il découle, en résumé, que huit malades sont morts rapidement dans les 24 premières heures, mais que tous les autre ont pu, pendant des périodes variant de 3 à 31 jours, bénéficier de la sérothérapie. Or, dans deux cas seulement, la cause de la mort peut-être attribuée à des lésions ventriculaires importantes ; dans 4 cas : une infection secondaire est venue accélérer parfois tardivement l'évolution fatale ; dans un cas, la ventriculite et l'infection secondaire concomitante sont responsables de la mort. Mais, chez tous les autres malades, même atteints d'une méningite peu intense au début, la mort est survenue malgré une sérothérapie intensive, avec persistance de méningocoques dans le liquide céphalo-rachidien sans qu'on n'ait pu incriminer, pour expliquer ces échecs, qu'une résistance particulière du germe vis-à-vis du sérum ou l'inefficacité de celui-ci.

*
* *

### II. Méningites guéries

22 méningites cérébro-spinales sur 69 se sont terminées par la guérison. La lecture des observations qui les concernent permet de se rendre compte qu'à l'entrée, ces malades étaient en général peu atteints : leur état général était bon ; ils présentaient surtout des signes de méningites spinales sans aucun signe cérébral ; une fois seulement le malade arriva dans le coma.

Dans tous les cas, le traitement put être appliqué précocement ; le 2e ou 3e jour ; un seul malade ne reçut du sérum pour la 1re fois que le 12e jour de sa maladie.

Les doses de sérum employées varièrent de 240 cm³ à 600 ; l'auto-vaccinothérapie fut pratiquée deux fois. Chez un autre malade, la guérison ne survint qu'après la cessation de la sérothérapie alors qu'on lui avait substitué les injections intraveineuses de novarsénobenzol et les injections rachidiennes d'électrargol.

Quant à la durée de l'évolution de ces méningites, elle fut plus longue que celles des méningites traitées au début de la sérothérapie , la température tomba lentement avec des oscillations et ne redevint normale que le 7e, 9e, 12e jour. Dans un cas, la guérison ne survint que le 22e jour. Nous rapprocherons de ces faits l'observation de M. Thiroloix concernant une malade soignée dès le 2e jour qui reçut 1610 cm³ de sérum et dont la guérison ne fut définitive que le 21e jour.

Nous signalerons en terminant les 2 observations auxquelles nous avons déjà fait allusion plus haut et qui ont été citées par M. Pierre Teissier dans une leçon clinique : il s'agit de 2 malades qui guérirent spontanément après avoir refusé systématiquement la ponction lombaire et l'injection de sérum.

Si nous voulons résumer ces faits, nous devons avouer que les méningites guéries étaient en général peu graves au début et qu'elles ont été traitées précocement : mais l'action du sérum n'a pas eu la rapidité qu'elle avait en 1909 lors des premiers essais thérapeutiques. La spécificité n'a pas paru particulièrement démontrée par une guérison franche et rapide, si bien que l'on peut se demander si ces méningites n'auraient pas pu guérir spontanément comme dans les deux cas signalés antérieurement.

*
* *

Que peut-on conclure à la fin de cette critique du traitement des méningococcies et surtout de la méningite cérébro-spinale ?

Faut-il admettre que la sérothérapie, qui avait abaissé en 1909 le taux de la mortalité dans des proportions considérables, est actuellement insuffisante ou inopérante ? L'examen des différentes statistiques montre que la léthalité estimée à 70 à 80 % avant la sérothérapie, est tombée à 14 et même 11 % ; depuis quelques années, elle s'élève progressivement jusqu'à 30 ou 35 % pour M.

Dopter ; à l'hôpital Claude Bernard elle atteint 80 % en 1920.

Peut-on comparer utilement ces statistiques à celles publiées avant l'ère sérothérapique ? Nous ferons remarquer qu'une cause d'erreur doit être évitée. La plupart des statistiques actuellement présentées sont rectifiées et débarrassées systématiquement des cas de méningite dans lesquels la mort est survenue dès le début du traitement ; au contraire, les statistiques établies avant la sérothérapie, sont généralement des statistiques brutes comportant tous les cas de méningite cérébro-spinale. Or, ce qui élève la mortalité au cours d'une épidémie de méningite ce sont surtout les formes suraiguës foudroyantes qui tuent le malade en 24 ou 48 heures ; les autres formes qui sont infiniment moins graves constituent la part importante des statistiques.

Nous avons recherché quel était le nombre de décès par méningite cérébro-spinale dans les établissements de l'Assistance publique et nous donnerons comme exemple les chiffres relatifs à l'année 1919 qui sont publiés dans l'Annuaire statistique de la Ville de Paris (1).

En 1919, 183 malades atteints de méningite cérébro-spinale ont été soignés dans les différents hôpitaux de l'Assistance publique. Sur ces 183 cas, 97 se sont terminés par la mort : le taux de la mortalité s'élève donc à 53 %.

Si nous nous reportons à des statistiques anciennes, antérieures à la sérothérapie, nous constatons facilement que toutes les épidémies ne sont pas aussi meurtrières. Par exemple, les chiffres donnés pour certaines épidémies qui ont sévi en Suède de 1858 à 1861 accusent une mortalité variant suivant les années de 21,4 % à 45, 4 % (2).

(1) Annuaire statistique de la Ville de Paris, année 1919. Cas de méningite cérébro-spinale dans les Etablissements de l'A. P. 404.

(2) Ces chiffres sont donnés par M. M. Netter et R. Debré dans la Méningite cérébro-spinale p. 25.

En 1898, M.Netter attire l'attention de la Société médicale des Hôpitaux sur une épidémie de méningites cécébro-spinales au cours de laquelle la guérison survient dans près de la moitié des cas. En 1900, le même auteur insiste sur l'heureuse action des ponctions lombaires et des bains chauds dans la méningite cérébro-spinale, avec lesquels il obtient 7 guérisons sur 11 cas ainsi traités, soit 36 % de décès.

Il semble donc que la mortalité de 80 % attribuée en général à la méningite cérébro-spinale avant la sérothérapie soit un peu exagérée au moins pour certaines épidémies. Or, actuellement les chiffres de 40 à 60 % et plus sont ceux que l'on a l'habitude de constater ; il devient alors difficile d'admettre une action quelconque de la sérothérapie.

Nous ne ferons que répéter une notion générale, amplement démontrée par l'étude de toutes les grandes épidémies, aussi bien de grippe que de méningites : c'est la virulence extrêmement différente du génie épidémique au début ou à la fin de l'épidémie. Aussi ne peut-on conclure qu'en se basant sur les cas échelonnés dans un espace de temps suffisant.

Enfin, l'augmentation de la mortalité peut être due en partie à l'accroissement de virulence que certains germes microbiens, et en particulier le méningocoque, ont pu présenter depuis la guerre ainsi que cela fut évident pour l'épidémie de grippe de 1918.

La question de virulence des méningocoques mise à part que peut-on penser actuellement de la sérothérapie ? Sans vouloir être de parti-pris et tout en reconnaissant que la sérothérapie a présenté avant la guerre surtout, une action indéniable, il est impossible de ne pas être surpris de ce que l'on observe depuis plusieurs années.

Au cours des méningococcémies, l'inefficacité de la sérothérapie est absolue par voie sous-cutanée ; lorsqu'elle agit par voie intra-veineuse et intra-rachidienne, la guérison survient généralement d'une façon brusque aussitôt

après l'injection de sérum comme elle pourrait survenir à la suite d'un choc colloïdal.

Dans les méningites, la sérothérapie, qui avait dès le début de son emploi suscité tous les espoirs, est actuellement dans la majorité des cas inopérante et permet alors par suite de l'évolution prolongée de la méningite, la formation de cloisonnements qui s'organisent peu à peu. Elle n'empêche pas l'apparition de rechutes malgré les injections répétées de sérum qui ouvrent la porte aux infections secondaires. Dans beaucoup de cas, des méthodes nouvelles ont du lui être préférées. M. Lewkowicz veut expliquer les insuccès actuels par le fait que la lésion initiale étant choroïdaire et ventriculaire, le traitement par voie lombaire est insuffisant ; nous ferons remarquer que les injections de sérum par voie lombaire ont influencé heureusement l'évolution des méningites en 1909 et au cours des années suivantes. Quant aux théories émises pour expliquer les insuccès au cours des méningococcémies, avec ou sans épisode méningé, par l'existence de gites à méningocoques paraméningés, nous ne pensons pas qu'elles soient complètement conformes à la réalité : il est difficile de concevoir au point de vue anatomique des niches situées en dehors des méninges et en même temps indépendantes de la circulation générale ; si le méningocoque ne se trouve pas dans la circulation, il siège au niveau des méninges mêmes et doit pouvoir être atteint par la sérothérapie rachidienne. Il semble plus logique d'émettre des doutes sur l'action spécifique du sérum qui, pour un observateur impartial, ne paraît pas actuellement au-dessus de toute critique.

III

## Etude biologique des protéines méningococciques.

La résistance qu'opposent certaines méningococcémies et certaines méningites à la sérothérapie justifie l'emploi d'autres méthodes thérapeutiques. Nous avons déjà vu précédemment l'influence heureuse que peuvent jouer dans certains cas la bactériothérapie ou d'autres procédés tels que la protéinothérapie ou la pyothérapie. La bactériothérapie fut peut-être la plus fréquemment utilisée et permit d'obtenir des succès chez des malades dont l'état pouvait paraître désespéré : cependant, les résultats ne sont pas encore absolument constants.

Les guérisons encourageantes, obtenues dès 1915 par M. Boidin qui, le premier en France, attira l'attention sur les heureux effets de cette méthode, l'incitent à poursuivre ses essais chaque fois qu'il lui est possible d'isoler le germe en cause. De nombreux auteurs à sa suite utilisent la bactériothérapie soit au cours des méningites cérébro-spinales, soit au cours des septicémies méningococciques.

Nous passerons rapidement en revue les résultats obtenus, déjà exposés en 1923 par M. Boidin au congrès de Médecine de Bordeaux :

Quelques cas de *méningites graves*, résistant à la sérothérapie, guérissent définitivement ou paraissent améliorées par l'injection sous-cutanée de méningocoques tués ainsi que l'ont observé M. Boidin, MM. Florand et Noël Fiessinger, MM. Léon Tixier et Rochebois : tandis que l'action de la bactériothérapie fut suffisante à amener la guérison chez les deux malades de ces derniers auteurs,

le malade de M. Boidin fut seulement amélioré et son infection méningococcique ne fut arrêtée que par la formation d'un abcès de fixation.

Dans les *septicémies méningococciques* pures, sans épisode méningé, l'action de la bactériothérapie est indéniable : les observations publiées par MM, Boidin et Weissenback, MM. Sergent, Pruvost et Bordel, MM. Gandy et Boulanger-Pilet le montrent nettement. Par contre, les malades de MM. Bourges, Rouiller et Jobard, MM. Vaucher et Schmid, après une amélioration sensible de leur état général, ne guérissent qu'après abcès de fixation ou par la protéinothérapie. Enfin, MM. Ribadeau-Dumas et Ed. Brissaud, M. Hissard, MM, Lesné et de Gennes ne constatent aucun effet favorable de la vaccinothérapie dans trois cas de méningococcémie.

La bactériothérapie au cours *de méningites compliquées de septicémie* connut également des succès, peut être cependant moins fréquents que dans les septicémies pures. Cependant les malades de MM. Boidin et Weissenbach, de MM. Florand et Noël Fiessinger, de MM. Méry et Girard, Codvelle, Lereboullet et Boulanger-Pilet guérissent franchement après l'injection de vaccin. M. Izard obtint une amélioration nette dans un cas de méningite avec méningococcémie.

A l'étranger, la méthode est également employée depuis 1915 ; en Angleterre, par Collins, Rollestone, Warren-Crowe, Cole Book, Walker Hall etc.... avec des résultats encourageants ; en Italie, Di-Christina et Sindoni, Malvoni en notent les bons effets tandis que Pontano et Trenti ne peuvent arrêter l'évolution d'une septicémie au cours de laquelle toutes les méthodes thérapeutiques (sérothérapie, vaccinothérapie, protéinothérapie) échouèrent complètement.

A Varsovie, Lewkowicz depuis 1917, bien que pratiquant systématiquement les injections ventriculaires de

sérum, associe toujours à cette méthode, l'injection de vaccin dès le début du traitement.

Depuis 1923, nombre d'auteurs ont utilisé avec plus ou moins de succès la vaccinothérapie et il est maintenant de pratique courante d'associer à la sérothérapie les injections de stock-vaccin ou d'auto-vaccin.

Un certain nombre de malades atteints de méningite, traités à l'Hôpital Claude Bernard et chez lesquels le sérum s'était montré inefficace, reçurent, dès que cela fut possible, des injections d'auto-vaccins à des doses relativement élevées (un de ces malades en effet reçut une quantité totale de 21 milliards de méningocoques) ; mais l'examen des observations et des feuilles de température ne nous permet pas de conclure à une action évidente de cette méthode et les résultats ne nous paraissent pas dans ces cas particulièrement probants.

Cependant, tous les faits publiés montrent que l'action de la bactériothérapie sur l'évolution des *méningococcémies pures* n'est pas douteuse : ses heureux effets sont prouvés par la guérison des malades dans nombre de cas. Mais dans les *méningites accompagnées ou non d'accidents septicémiques* les résultats sont inconstants et il existe encore une assez grosse part d'insuccès.

Comment expliquer cette différence ? Quelque soit le mécanisme d'action de la bactériothérapie, qu'elle soit due à un trouble humoral, à un choc protéique déterminé par l'injection des corps microbiens ainsi que semble le montrer l'arrêt parfois brutal de l'infection, ou qu'elle soit due à l'augmentation des anticorps dans le sérum des malades ainsi que le veulent certains auteurs, on peut penser que la bactériothérapie faite par voie sous-cutanée ou intra-veineuse sera particulièrement efficace dans les méningococcémies à type pseudo-palustre : ces formes de méningococcémies, ainsi que nous l'avons rappelé antérieurement dans ce travail, par leur bénignité relative, par la longueur de leur évolution, l'altération parfois peu

importante de l'état général du malade, paraissent être facilement influençables soit par une médication spécifique, soit surtout par un choc protéique.

Au contraire, au cours des méningites cérébro-spinales, la bactériothérapie est souvent insuffisante : si on admet, en effet, qu'elle agit en augmentant le taux des anticorps du sérum sanguin, on peut supposer que cette action se poursuivra très difficilement dans les espaces sous-arachnoïdiens, car l'on sait depuis les travaux de MM. Widal et Sicard que les méninges offrent une barrière presque infranchissable au passage des anticorps dans le liquide céphalo-rachidien. Si, d'autre part, on se range à l'avis des auteurs qui attribuent l'heureux effet de la bactériothérapie à un trouble humoral, à un choc protéique, on conçoit aisément que ce choc sera transmis aussi très difficilement au liquide céphalo-rachidien : son action sera donc moins constante au cours des méningites qu'au cours des méningococcémies pures. Ce que nous venons de dire, s'applique également aux méningococcémies avec épisode méningé. Aussi la tentative de Neumark qui injecte le vaccin par voie intra-rachidienne paraît-elle particulièrement intéressante. Malheureusement, il ne semble pas qu'elle ait été poursuivie malgré les premiers succès obtenus par cet auteur. Est-ce la crainte de déterminer sur des méninges enflammées et d'une sensibilité particulière des réactions brutales chez des sujets déjà prédisposés ? Il était cependant possible de rechercher *un produit soluble, extrait des méningocoques, qui serait moins irritant pour les méninges et qui pourrait être injecté sans danger dans la cavité sous-arachnoïdienne.* Ce sont ces considérations qui nous ont amené à étudier les constituants du méningocoque et à en rechercher les effets chez l'animal puis chez l'homme atteint de méningite cérébro-spinale.

Devant l'impossibilité absolue d'obtenir du méningocoque, quel que soit le milieu sur lequel on le cultive, une

toxine soluble, nous avons essayé d'en extraire une endotoxine, dont l'existence ne ferait pour certains auteurs aucun doute. C'est ainsi que Gordan, en broyant des méningocoques, aurait obtenu un produit soluble doué d'un pouvoir nocif : d'après les expériences de cet auteur ce produit, qu'il appelle l'endotoxine méningococcique, tuerait la souris à la dose de 2 à 10 milligrammes.

Krauss et Doerr obtinrent également un produit toxique par un procédé analogue, tuant le cobaye en douze à 24 heures après injection intra-péritonéale de 1/4 ou 1/10 de centimètre cube. Van Lingelsheim et Leuchs ayant laissé des cultures en bouillon pendant cinq semaines, constatent, au bout de ce temps, que le produit filtré est toxique pour la souris à la dose de 1 centimètre cube.

Cependant, d'autres auteurs ayant repris l'étude de l'endotoxine méningococcique ont obtenu des résultats fort différents : notamment Albrecht et Ghon ne peuvent pas déterminer la mort de l'animal avec le produit qu'ils obtiennent. Il est possible, pour expliquer les divergences de ces résultats que les méningocoques isolés par Gordon soient des méningocoques particulièrement virulents et nocifs.

Le plus souvent en effet, le produit obtenu par la désintégration des corps microbiens est dénué de toute toxicité pour l'animal : c'est ce que confirment nos recherches. Nous avons pu étudier sept souches de méningocoques (une de méningocoque A et six appartenant au groupe B) provenant directement de sept malades envoyés à l'hôpital Claude Bernard. Aucune de ces souches, même après la 1re culture, n'a fourni un produit toxique capable de déterminer le moindre accident chez l'animal inoculé ; et, cependant, six de nos souches appartenaient au groupe B et trois d'entre elles avaient été isolées du liquide céphalo-rachidien de trois malades arrivés dans le coma à l'hôpital.

Devant ces résultats négatifs, fallait-il renoncer à ob-

tenir un effet favorable avec un produit non toxique ? Si l'on nous permet une comparaison d'ailleurs inexacte, nous pouvons rapprocher ces faits de ce que l'on a observé avec la toxine diphtérique. Les remarquables travaux de M. Ramon sur cette toxine ont montré que l'on peut, en la traitant par le formol obtenir un produit inoffensif qui garde cependant toute son action biologique et permet de rendre réfractaire à la diphtérie les sujets en état de réceptivité.

L'effet thérapeutique semble donc indépendant du pouvoir toxique.

Nous avons ainsi employé, dans nos recherches expérimentales, le produit soluble obtenu par la désintégration des corps microbiens suivant le procédé employé par Besredka et par Gordan. Ce produit contient une grande partie des protéines microbiennes mais ne présente aucune toxicité :

Il ne nous est pas permis, pour cette raison, de l'appeler une endotoxine ; aussi proposons-nous de lui donner le nom d'*endoprotéine méningococcique*, terme général qui se rapproche de celui par lequel MM. Vallée et Louis Bazy désignent la substance active contenue dans les bouillons de culture de streptocoques et de staphylocoques : l'endococcine.

*
* *

## Etude de l'Endoprotéine méningococcique.

### I. Mode de Préparation.

Les méningocoques sont cultivés sur gélose ascite dans des boîtes de Roux et laissés à l'étuve pendant trois jours ; on obtient ainsi une quantité relativement grande de microbes que l'on recueille dans du sérum physiologique par raclage ; on isole les méningocoques

par centrifugation et on les dessèche ensuite dans le vide pendant 24 heures. Ceux-ci sont alors broyés dans un mortier d'agate avec une quantité déterminée de chlorure de sodium égale à 40 pour 100 du poids des microbes secs recueillis. Il est nécessaire de préconiser le broiement pendant au moins une heure et l'on peut, de temps en temps, sur une lame, se rendre compte du degré de la destruction microbienne ; lorsqu'on a une poudre impalpable, on la reprend par l'eau distillée de façon à obtenir une solution isotonique à 8 ‰. Ce liquide est laissé pendant 24 heures à la glacière et, au bout de ce temps, on enlève les corps microbiens par centrifugation ; on décante le liquide absolument limpide qui surnage et qui contient une grande partie des albumines microbiennes. Il est nécessaire de le conserver par la suite à la glacière.

Nous avons traité successivement de cette façon des méningocoques A. B. C. provenant pour la plupart de méningites soignées à l'Hôpital Claude Bernard et nous avons pu étudier, outre les caractères physiques du produit ainsi obtenu, les effets biologiques déterminés par son injection sur divers animaux.

## II. Caractères Physico-chimiques de l'Endoprotéine méningococcique.

Le liquide obtenu par cette méthode est absolument limpide, mais devient très légèrement opalescent lorsqu'on le chauffe à 56° pour le stériliser.

Les albumines qu'il contient sont coagulées à une température supérieure à 100°. Elles sont précipitées en partie par l'acide acétique, le précipité se redissout dans un excès. L'acide trichloracétique aux 1/3 précipite en totalité les matières albuminoïdes. Si, après avoir traité l'endoprotéine par l'acide acétique, on la débarrasse du précipité obtenu par décantation on peut, en y ajoutant de

l'acide trichloracétique, précipiter les albumines acéto-solubles.

La quantité d'albumine contenue dans l'endoprotéine nous a paru légèrement variable elle dépend surtout du degré de la destruction microbienne par le broyage. En broyant comme il est dit plus haut, au moins 1 heure, la quantité d'albumine, mesurée à l'aide de l'albuminimètre de Sicard, est à peu près de 1 gramme par litre. Nous avons vérifié sur plusieurs échantillons d'endoprotéine cette quantité : elle varie légèrement. Dans certains cas où le broyage n'avait pas été pressé autant qu'il aurait fallu, la quantité n'a été que de 0 gr. 75. Au contraire, lorsque le broyage a été fait plus longuement, l'échantillon contenait 1 gr. 25, 1 gr. 50 par litre. Pratiquement. nous nous sommes servi d'échantillons contenant 1 gramme par litre.

La filtration sur bougie que nous avons essayé pour stériliser l'endoprotéine fait baisser (?) la quantité d'albumine ; la bougie en retient une notable partie, presque la moitié.

Les matières albuminoïdes extraites ainsi des corps microbiens donnent les réactions habituelles aux albumines naturelles : la réaction scantho-protéique est positive ainsi que la réaction du Biuret. La réaction de Millon, par contre, en rapport avec un groupement tyrosine, est négative. L'endoprotéine est précipitée par les acides minéraux, l'alcool, le réactif de Tanret ainsi que, comme nous l'avons déjà vu, par l'acide trichloracétique.

### III. Effets observés sur l'animal par inoculation

Nous avons pratiqué sur l'animal l'inoculation par les voies sous-cutanées, intra-veineuses, intra-rachidiennes et intra-cérébrales.

A) *Voie sous-cutanée :*

1° L'injection à la souris ne détermine aucun trouble apparent, même lorsqu'il s'agit d'une quantité importante d'endoprotéine pure. C'est ainsi que la souris supporte des doses de 1 centimètre cube et même de 3 centimètres cubes sans malaise appréciable.

2° Chez le lapin l'injection sous-cutanée est également très bien tolérée et jamais nous n'avons observé le moindre symptôme morbide, ni aucune réaction locale.

3° Chez le cobaye — tolérance identique.

4° Chez le mouton — même constatation ; nous avons pu injecter en une seule fois 50 centimètres cubes du produit.

Ainsi que nous l'avons dit, les souches qui ont servi à préparer le produit injecté aux animaux ont été isolés du liquide céphalo-rachidien de méningites dont trois étaient particulièrement graves. Aussi, pouvons-nous conclure de ces faits que la toxicité de ces extraits microbiens est nulle. Nous les avons utilisés pour toutes les expériences qui vont suivre.

B) *Voie intra-veineuse :* L'injection intra-veineuse chez le lapin ne détermine presque jamais de symptôme morbide : une seule fois, l'animal est mort du choc quelques heures après inoculation.

Chez le mouton au contraire, l'injection intra-veineuse est très mal supportée : les petites doses de 1/2 — 1 centimètre cube ne détermine aucun incident ; mais dès que la dose de 2 centimètres cubes est atteinte, on observe quelques minutes après l'injection, des phénomènes de choc inquiétants (frisson, dyspnée intense) qui fait craindre la mort de l'animal ; aussi avons nous dû renoncer à cette voie chez le mouton. Cet animal paraît d'ailleurs très sensible aux injections intra-veineuses de protéine microbienne ainsi que nous avons pu nous en rendre compte en employant d'autres protéines provenant notamment du bacille de Bordet ou de Ducrey.

C) *Voie intra-cérébrale :* deux animaux ont reçu une injection intra-cérébrale d'endoprotéine :

Cobaye 93 — Injection 1/20 de cc ; mort le lendemain ; on constate des lésions hémorragiques au niveau de la piqûre.

Lapin $B^{36}$ — Injection 1/10 de cc — aucun phénomène morbide.

D) *Voie intra-rachidienne.* — Nous l'étudierons plus loin ; mais dès maintenant nous pouvons dire qu'elle n'a jamais déterminé aucun trouble chez l'animal inoculé.

## IV. — Recherche des anticorps chez les animaux inoculés.

Chez tous les animaux ainsi traités, la recherche des agglutinines, des sensibilisatrices, des précipitines et du pouvoir microbien dans le sérum a été pratiqué systématiquement à plusieurs reprises.

1°) *Recherche des agglutinines.* L'agglutination, faite suivant la méthode habituelle avec des cultures de 24 heures a été trouvée constamment négative chez tous les animaux ayant reçu des doses croissantes d'endoprotéine ; nous n'en citerons que deux exemples.

Lapin $C^{35}$, n'agglutine à aucun moment le méningocoque A même après avoir reçu 21 centimètres cubes d'endoproteine A.

Lapin $C^{64}$, agglutination négative à plusieurs reprises malgré les injections successives de 13 centimètres cubes d'endoprotéine B.

2°) *Recherche des sensibilisatrices* : par la méthode de la fixation du complément, l'antigène employé est constitué par 1 partie d'endoprotéine pure et 2 parties de sérum physiologique. La quantité mise dans chaque tube de la réaction est 1/10. de cc. Cet antigène n'a présenté aucun pouvoir anti-complémentaire et nous a semblé pour cette raison préférable à l'antigène préparé par chauffage d'une émulsion de microbes. Il est intéressant de signa-

ler ce fait car il peut-être utilisé dans tous les autres cas où l'on se sert d'antigène microbien. Nous verrons quel parti on en peut tirer dans le diagnostic de méningococcémies.

Quant à la technique même de la réaction, il nous paraît inutile de la décrire ici : c'est la technique indiquée par MM. Calmette et Massol avec des doses croissantes d'alexine.

Voici les résultats obtenus :

Cobaye [85] pesant 400 grs, reçoit par voie sous-cutanée 7 centimètres cubes d'endoprotéine A du 6 mars au 30 avril 1925 ; à ce moment poids 420 grs. Prise de sang trois jours après la dernière injection. Réaction de fixation : le sérum fixe 10 unités de complément.

Cobaye [35]. 540 grs., reçoit 7 cc,5 d'endoprotéïne A du 6 mars au 7 avril. Légère chute de poids, reçoit ensuite 2 cc. du 19 mai au 2 juin. Prise de sang : réaction de fixation : le sérum fixe 10 unités de complément.

Lapin C[35]. 2.800 grs, reçoit 14 cm³ d'endoprotéïne A, sans incident ni perte de poids, du 2 mars au 21 avril. Prise de sang le 30 avril, le sérum, en présence de l'antigène A, fixe 15 unités de complément.

Lapin C[64]. 2.600 grs., reçoit du 8 avril au 10 juin 12 cm³ d'endoprotéïne B. Prise de sang le 14 juin ; le sérum, en présence de l'antigène B fixe au-delà de 20 unités.

Lapin C[62]. 2.450 grs., présente une légère paraplégie après la 3[me] injection d'endoprotéine B. Guérison en 3 semaines. Reprise des injections sans incident : le sérum en présence de l'antigène B fixe 8 unités de complément.

Lapin C[77]. 2.500 grs. Du 7 mai au 16 juillet, reçoit 13 cc,5 d'endoprotéïne C, le sérum fixe 10 unités de complément en présence de l'antigène C.

*En résumé* : la réaction de fixation pratiquée avec le sérum des animaux qui avaient reçu par voie intra-veineuse ou sous-cutanée des endoprotéïnes A. B. C. a été positive, en présence de l'antigène correspondant : leur sérum contient donc des sensibilisatrices.

Les travaux de M. Dopter, de MM. Nicolle, Debains

et Jouan ont établi qu'avec un sérum antiméningococcique monovalent, la réaction de fixation se montre toujours positive pour tous les types de méningocoques et que, par exemple, un sérum anti-méningococcique A fixe le complément en présence de l'antigène B ou C. En était-il de même pour les sérums d'animaux préparés avec l'endoprotéïne ?

Chez tous les animaux que nous avons inoculés, le sérum a fixé le complément non seulement en présence de l'antigène correspondant mais aussi en présence des antigènes des deux autres groupes.

C'est ainsi que :

Lapin $C^{35}$ : préparé avec l'endoprotéïne A, le sérum fixe 15 unités de complément en présence des trois antigènes A. B. C.

Lapin $C^{64}$ inoculé avec l'endoprotéïne B. Le sérum fixe au-delà de 20 unités de complément en présence de chacun des trois antigènes A. B. C.

Lapin $C^{62}$ traité par l'endoprotéïne B, le sérum fixe autant de complément en présence des antigènes A et B et un un peu moins (2 unités de moins) en présence de l'antigène C.

Lapin $C^{77}$ traité par l'endoprotéïne C., le sérum fixe aux environs de 12 unités de complément en présence de chacun des trois antigènes A. B. C.

L'exposé de ces protocoles montre que si les sensibilisatrices sont spécifiques du méningocoque, elles ne sont pas spécifiques des groupes et que les endoprotéïnes méningococciques contiennent un antigène connu aux trois races de méningocoques.

3°) *Recherche des précipitines* par la méthode de floculation.

La technique utilisée est la suivante : dans des tubes à hémolyse, on met 1 centimètre cube de sérum, provenant de l'animal préparé, pur et dilué à des taux différents : 1/10, 1/20, etc... Dans chacun des tubes, on ajoute 1/20 de centimètre cube d'endoprotéïne, on observe

lorsque la réaction est positive, une floculation d'abord légère, débutant plus ou moins rapidement (1/2 heure environ). Elle se produit progressivement et au bout de 18 à 24 heures, on constate, dans le fond du tube, un précipité floconneux en abondance variable.

Cette réaction a été pratiquée sur les sérums des différents animaux que nous avons précédemment cités.

*Cobayes 35 et 85* : la flocculation dans leur sérum, en présence de l'endoprotéïne A avec laquelle ils avaient été préparés, est nettement positive. Elle débute au bout d'une demi-heure et. 18 heures après, il existe dans le fond du tube un précipité floconneux. D'ailleurs, la flocculation est aussi intense lorsqu'on ajoute au sérum des endoprotéïnes B ou C.

*Lapin* $C^{55}$ : reçoit 1 cm, 5 d'endoprotéïne A. Prise de sang. Flocculation positive dans le sérum pur, reçoit ensuite 9 $cm^3$ d'endoprotéïne. Prise de sang. Flocculation nette dans le sérum dilué au 1/20.

*Lapin* $C^{64}$ traité par l'endoprotéine B. flocculation intense et instantanée de son sérum vis-à-vis de l'endoprotéine B. Flocculation un peu plus lente vis à vis de l'endoprotéine A. et C. La flocculation est également positive dans le sérum dilué au 1/10, au 1/20, au 1/50 et au 1/100, vis-à-vis des 3 endoprotéines ABC.

*Lapin* $C^{62}$ : résultat identique : la flocculation n'est positive que dans le sérum pur et dilué au 1/10.

*Lapin* $C^{77}$ traité par l'endoprotéine C : flocculation positive, nettement vis-à-vis de cet antigène et vis-à-vis des endoprotéines B. et A. dans le sérum pur et dans le sérum dilué au 1/10 et au 1/40.

*En résumé* : le sérum des animaux ayant reçu des injections d'endoprotéine contient, des précipitines et les réaction de flocculation croisée montrent, comme pour les sensibilisatrices, qu'il existe dans l'endoprotéine un antigène commun aux 3 variétés de méningocoques.

Il était intéressant de rechercher si le sérum de ces animaux flocculait en présence d'une endoprotéine extraite d'un microbe voisin par ses caractères morphologiques et biologiques : le gonocoque. On sait depuis les travaux

de MM. Maurice Nicolle, C.Jouan et E. Debains que les méningocoques et les gonocoques possèdent des antigènes communs. Or, nous avons constaté que le sérum des lapins $C^{64}$ et $C^{62}$ flocculait nettement en presence d'endoprotéine gonococcique ; mais le flocculat est cependant moins abondant qu'en présence de l'endoprotéine méningoccocique. Le point mériterait d'être plus particulièrement étudié.

Nous avons recherché chez le mouton les sensibilisatrices et les précipitines après injections d'endoprotéine A.

Mouton pesant 17 kgs 700 reçoit successivement :
8 mai : 1/2 centimètre cube par voie veineuse.
9 mai : 1 cc. 13 mai 2 cc. 18 mai 2 cc., 5 (choc violent).
29 mai : 2 cc. 3 Juin : 2 cc. (choc violent).
6 Juin : 1cc.
8-11-13 Juin : 1 cc Prise de sang le 15 Juin. Flocculation très légèrement positive.
17 Juin : 1 cc intra-veineux.
19 Juin : 1 cc. intra-veineux. 4 cc. sous-cutanés.
24 Juin : 1 cc. intra-veineux. 4 sous-cutanés.
30 Juin : 1 cc. intra-veineux. 5 cc. sous-cutanés.
6 Juillet : 1 cc. intra-veineux. 10 cc. sous-cutanés.
13 Juillet : 1 cc. intra-veineux. 20 cc. sous-cutanés.
25 Juillet : Prise de sang : le sérum fixe une unité de complément en présence de l'antigène A.
Flocculation positive dans le sérum dilué au 1/10 et au 1/20 égale vis-à-vis des 3 antigènes A. B. C.
26 Août : 50 cc. sous-cutanés.
Prise de sang le 4 septembre : le sérum fixe 3 unités de complément en présence des 3 antigènes.

Il est important de signaler que le taux des anticorps est resté très faible dans le sérum de ce mouton malgré les grandes quantités d'endoprotéine inoculé. Le mouton paraît donc un animal peu favorable à ces recherches.

4°) *Recherche du pouvoir microbicide* :

a) *in vitro* : la recherche du pouvoir microbicide in vitro, en incorporant au milieu de culture du sérum anti-microbien est impossible à réaliser lorsqu'il s'agit du

méningocoque, ainsi que l'ont montré les travaux de MM. Maurice Nicolle, Debains et Jouan : la culture est en effet plus abondante dans les tubes qui contiennent le sérum anti-microbien que dans les tubes témoins, à cause de la richesse en albumine du milieu ainsi constitué.

b) *in vivo* : la recherche du pouvoir bactéricide in vivo se fait au moyen de l'épreuve du péritoine, décrite par M. Dopter, épreuve qui est identique au phénomène de Pfeiffer pour le vibrion cholérique.

Trois cobayes sont préparés de la manière suivante.

*Cobaye A* : reçoit une injection intra-péritonéale de 1 cm de sérum de lapin normal.

*Cobaye B* : reçoit une injection intra-péritonéale de 1 cm³ de sérum anti-méningococcique A.

*Cobaye C* : reçoit une injection de 1 cm³ de sérum de lapin $C^{35}$ qui avait été inoculé avec de l'endoprotéine A. (ce sérum fixait déjà plus de 15 unités de complément et flocculait en présence de cette endoprotéine).

Au bout de 24 heures, on injecte dans la cavité péritonéale de chacun de ces cobayes, un centimètre cube d'une émulsion de méningocoque A. (cette dose correspondait à 1/6 d'un tube de gélose).

On prélève ensuite, de temps en temps, au moyen d'une pipette effilée la sérosité péritonéale que l'on étale sur lame pour suivre toutes les phases de la phagocytose et de la disparition des méningocoques.

Comme il est de règle, chez le cobaye A, qui n'a reçu que du sérum de lapin normal, on ne constate aucune leucocytose ni aucune phagocytose alors que chez le cobaye B (qui a reçu du sérum anti-méningococcique) dès la 10ᵉ minute, les méningocoques sont agglutinés et, dès la 30ᵉ minute, la phagocytose est commencée.

Chez le cobaye C traité par le sérum du lapin (35, la polynucléose, bien que débutant précocement, est peu accentuée et ne s'accroît que vers la 2ᵉ heure. La phagocytose n'est pas encore commencée.

Il semble donc que le sérum de lapin inoculé avec l'endoprotéine ne possède aucun pouvoir microbicide, ceci

d'ailleurs pourrait être rapproché de l'absence d'agglutinine que nous avons signalée plus haut.

De l'ensemble de ces expériences il ressort, d'une part, l'absence d'agglutinine et de pouvoir microbicide dans le sérum des animaux traités et, d'autre part, la présence constante de sensibilisatrices et de précipitines.

*
* *

Etant donné, que, d'après ce que nous avons vu plus haut, il existe dans l'endoprotéine des albumines précipitables par l'acide acétique et des albumines acéto-solubles, on pouvait se demander auxquelles étaient dues les réactions d'immunité déterminées chez les animaux. Nous avons repris ce point en traitant des lapins par l'endoprotéine, débarrassée des matières albuminoïdes précipitables par l'acide acétique et ensuite neutralisées par la soude.

Lapin C [55] pesant 2.200 grs reçoit 16 cm³ d'endoprotéine C ainsi préparée du 25 Mai au 27 Juillet 1925. Son sérum fixe 3 unités de complément en présence de l'antigène C, 3 unités en présence de l'antigène A et 1 unité en présence de l'antigène B.

La floculation est positive nettement dans son sérum pur, dilué au 1/20, au 1/30, et au 1/50, vis-à-vis des 3 endoprotéines A. B. C.

Lapin B[5] pesant 2.200 grs, reçoit par voie veineuse 15 cc. d'endoprotéine B traitée par l'acide acétique, du 20 Août au 2 Septembre. Son sérum fixe une unité de complément vis-à-vis des 3 antigènes A. B. C.

La disparition des matières albuminoïdes précipitées par l'acide acétique n'a donc pas empêché la production, dans le sérum des animaux, de sensibilisatrices et de précipitines.

*
* *

### V. — Effet produit par l'injection intra-rachidienne d'endoprotéine chez le lapin.

L'injection intra-rachidienne d'une petite quantité d'en-

doprotéine ne détermine aucun phénomène anormal, cliniquement appréciable ; mais on peut constater très rapidement l'apparition dans le liquide céphalo-rachidien d'une réaction polynucléaire importante ainsi qu'en témoignent les protocoles suivants :

Lapin 56 pesant 2.100 gr. reçoit 1/10 de centimètre cube d'endoproteine en injection sous-occipitale ;2 heures après, on retire par la même voie un peu de liquide qui contient une certaine quantité de polynucléaires

Lapin 39 : 2 heures après l'injection sous-occipitale de 2/10 de centimètre-cube d'endoproteine, on constate l'existence d'une légère réaction leucocytaire.

Ces deux animaux n'ont présenté,par la suite, aucun phénomène pathologique.

Quelle est la durée et l'intensité de cette réaction ? Pour élucider ces deux points,nous avons fait des coupes à différents niveaux du névraxe chez deux lapins qui ont été sacrifiés quelques temps après l'injection intra-rachidienne.

Lapin A [17] : reçoit 1/10 de centimètre cube d'endoprotéine par voie sous-occipitale ; 6 heures après,on le tue par saignée. Tout le névraxe est prélevé et on pratique des coupes en des régions différentes :

*Coupe du Bulbe* : tout l'espace sous-arachnoïdien est en partie comblé par plusieurs assises de polynucléaires entre lesquels s'insinuent quelques éléments mononucléés. Cette infiltration leucocytaire est surtout intense au voisinage des gros trons vasculaires auxquels elle constitue un véritable manchon ; c'est une véritable périgainite.Cette réaction est surtout intense au niveau de la face antérieure du bulbe. D'ailleurs la diapédèse ne se limite pas seulement à l'espace sous-arachnoïdien, mais elle se poursuit jusque dans les parties les plus superficielles du tissu nerveux ; les polynucléaires sont surtout abondants au voisinage des trons vasculaires. On constate également çà et là quelques polynucléaires disséminés. Au pourtour des capillaires et dans leur lumière, on reconnait la présence de quelques leucocytes.

*Coupe du cervelet* : on constate les phénomènes réactionnels au niveau des méninges ; les leucocytes s'amassent dans les culs de sac qui s'enfoncent entre les circonvolutions cérébelleuses : à ce niveau, l'espace sous-arachnoïdien contient un grand nombre de polynucléaires sur plusieurs rangs, l'infiltration atteint son maximum autour des vaisseaux. On aperçoit quelques polynucléaires infiltrant la partie superficielle de la couche granuleuse, leur nombre diminue lorsqu'on arrive au voisinage de la couche des cellules rondes.

On en trouve encore quelques-uns au milieu de cette zône. Autour de chaque vaisseau ou capillaire, on constate la fréquence de quelques éléments formant une petite gaine ou traversant la paroi.

*Plexus choroïde du 4e ventricule* : les plexus choroïdes sont congestionnés et les capillaires dilatés. Les polynucléaires infiltrent les plexus, mais paraissent être en nombre moins élevé qu'au niveau de l'espace sous-arachnoïdien : ils sont surtout réunis autour des vaisseaux et leur forment une gaine.

L'infiltration leucocytaire existe également au-dessus de la couche épendymaire du 4e ventricule : on aperçoit quelques éléments disséminés,épars à l'intérieur du bulbe : plus profondément, les polynucléaires disparaissent complètement.

Cette réaction leucocytaire est, d'ailleurs, au niveau du 4e ventricule, bien moins importante que celle qui existe au niveau des méninges et des plexus.

*Moëlle cervicale* : l'espace sous-arachnoïdien est entièrement comblé par 2 ou 3 assises de leucocytes polynucléaires qui forment une enveloppe presque continue à ce segment de la moelle, englobant les racines ; au niveau des sillons antérieurs et postérieurs les polynucléaires entourent les vaisseaux, s'infiltrant avec eux à l'intérieur de la substance blanche et leur constituant une véritable gaine.

Quelques polynucléaires épars sont aperçus dans la substance blanche ainsi que des amas leucocytaires autour des capillaires.

Dans la substance grise, on voit quelques polynucléaires, mais surtout au voisinage du canal de l'épendyme, immédiatement sur la membrane épendymaire.

Ces ganglions rachidiens attenant à ce segment sont normaux : l'infiltration leucocytaire ne les atteint pas ; c'est à peine si l'on distingue sur la coupe de place en place un ou deux éléments.

*En résumé* : chez ce lapin sacrifié 6 heures après l'injection d'endoprotéine, on constate une réaction leucocytaire méningée *s'étendant sur toute l'étendue des méninges cérébrales et rachidiennes* prédominant au voisinage des vaisseaux. Cette réaction constituée par un afflux de polynucléaires se propage également dans la partie superficielle au voisinage de la pie-mère, à tout le nevraxe et

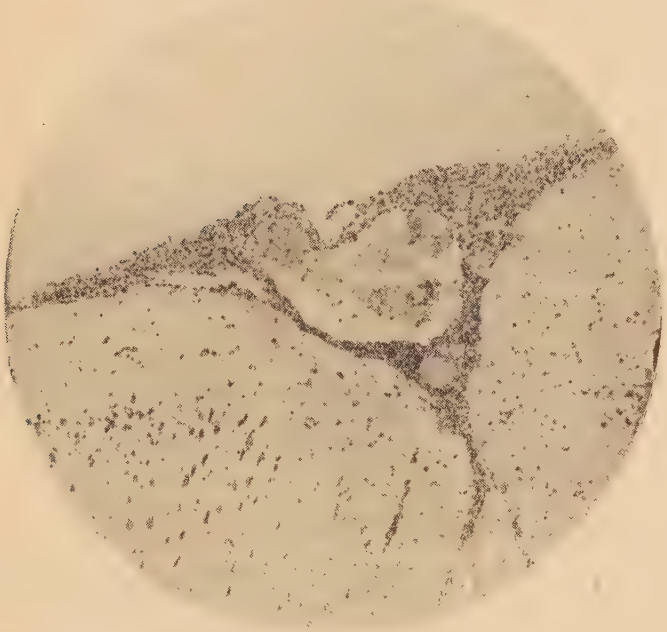

Fig. 5. — Coupe du lobe frontale d'un hémisphère cérébral de Lapin B⁶ (faible grossissement) ; on voit au niveau d'une scissure les amas de polynucléaires. La réaction se prolonge le long d'un petit vaisseau à l'intérieur du tissu nerveux.

surtout autour des capillaires. Enfin dans les ventricules, la présence de polynucléaires au voisinage de la membrane épendymaire et dans les plexus choroïdes congestionnés témoigne de la réaction qui s'est poursuivie jusqu'à ce niveau.

Lapin $B^6$. 2100 grs reçoit par voie sous-occipitale 1/20 de centimètre cube d'endoprotéïne additionnée d'1/20 de cc. de sérum physiologique. — 21 heures après, il est tué par saignée et son système nerveux prélevé. L'examen histologique met en évidence une réaction identique à celle du lapin $A^{17}$ et non encore éteinte.

*Cerveau* (*lobe frontal*) : on constate une infiltration discrète de l'espace sous-arachnoïdien constituée par des polynucléaires ; cette infiltration est particulièrement intense en certains points surtout au voisinage des vaisseaux. A ce niveau, les polynucléaires s'amassent sur plusieurs rangs et s'enfoncent avec les capillaires dans la substance grise. Immédiatement au dessous de la pie-mère on aperçoit, disséminés, au milieu des éléments qui constituent la substance nerveuse, quelques polynucléaires qui se groupent de place en place autour des vaisseaux en leur formant une véritable gaine. La réaction leucocytaire existe à un degré moindre au voisinage de la membrane épendymaire du ventricule latéral où l'on aperçoit quelques polynucléaires isolés. La coupe passant par un segment du plexus choroïde, on constate qu'il est congestionné, que ses vaisseaux sont plus dilatés que normalement et que quelques polynucléaires les entourent en traversant leur paroi.

*Bulbe* : très légère infiltration de l'espace sous-arachnoïdien où l'on voit quelques leucocytes. Autour des vaisseaux, ceux-ci sont plus nombreux et forment par place quelques amas.

*Cervelet* : aucune infiltration profonde.

4e *Ventricule* : plexus choroïdes volumineux légèrement congestionnés et œdématiés. Leurs vaisseaux sont dilatés. Quelques polynucléaires sont vus au voisinage des vaisseaux et forment quelques amas en dehors des plexus choroïdes : cet aspect ressemble de très près à celui d'un plexus choroïde de méningite cérébro-spinale.

*Moëlle cervicale* : la réaction leucocytaire est limitée au pourtour des vaisseaux et paraît insignifiante ailleurs ; les vaisseaux sont entourés d'une véritable gaine constituée par de très nombreux polynucléaires qui comblent en partie l'espace sous-arachnoïdien et s'enfoncent dans les sillons antérieur et postérieur. La réaction est négligeable à l'intérieur du parenchyme médullaire (un ou deux polynucléaires par place dans la substance blanche). Enfin, au voisinage de la membrane épendymaire, 4 ou 5 polynucléaires sont visibles.

*Moëlle dorsale* : réaction plus intense Les polynucléaires sur un ou 2 rangs forment manchon presque continu autour de ce segment médullaire et se réunissent en amas épais autour des vaisseaux ainsi que dans les sillons de la moelle ; mais ils ne semblent pas s'infiltrer dans l'intérieur même du tissu.

Fig. 6. — Coupe d'un plexus choroïde du 4e ventricule. Lapin B6. On distingue les polynucléaires dans les capillaires du plexus.

médullaire et l'on n'en aperçoit que quelques uns disséminés dans la substance blanche et dans la substance grise près des capillaires. Rien au voisinage du canal de l'épendyme.

L'infiltration se poursuit moins intense autour des racines postérieures et des ganglions rachidiens qui sont absolument normaux.

En *résumé* : réaction leucocytaire moins intense que chez le 1er lapin mais aussi étendue sur toute la surface du névraxe, et même des plexus choroïdes des ventricu-

les. La réaction est négligeable dans les couches superficielles du cerveau et de la moelle.

Cette réaction était-elle bien due à l'injection d'endoprotéine ou simplement à l'action traumatique de cette injection ? Depuis les travaux de MM. Sicard et Salin, on sait, en effet, que l'injection dans l'espace sous-arachnoïdien d'une solution isotonique de chlorure de sodium détermine une réaction leucocytaire durable.

Aussi, nous a-t-il paru nécessaire de contrôler les deux expériences précédentes par une troisième dans laquelle le lapin n'a reçu que du sérum artificiel.

Lapin C 49 reçoit 1/10 de sérum physiologique et est tué par saignée 18 heures après ; on prélève tout le névraxe. On constate sur les coupes pratiquées en différents points du système nerveux une réaction insignifiante et en aucun point comparable à celle décrite plus haut chez le lapin $A^{17}$ et $B^{6}$. Cette réaction est caractérisée par la présence dans la région bulbo-protubérantielle et au niveau de la moelle cervicale et lombaire de quelques polynucléaires épars dans la cavité sous-arachnoïdienne. On ne voit nulle part les manchons leucocytaires périvasculaires.

En résumé : l'injection intra-rachidienne de 1/10 et de 1/20 de centimètre cube d'endoprotéïne dans l'espace sous-arachnoïdien du lapin détermine une réaction leucocytaire intense à tous les niveaux du névraxe, réaction qui existe déjà à partir de la 6$^{me}$ heure, et qui persiste, bien qu'atténuée à la 21$^{e}$ heure. Cette réaction n'a rien de comparable à celle qui est produite par l'injection sous-arachnoïdienne de la même quantité de sérum physiologique.

## CONCLUSIONS

Des expériences exposées au cours de ce chapitre, on peut tirer les déductions suivantes :

1°) La toxicité de l'endoprotéine est nulle.

2°) Le sérum des animaux, ayant reçu par injection une certaine quantité de protéine méningococcique, contient des anticorps (sensibilisatrices et précipitines) mais ne paraît avoir aucun pouvoir bactéricide.

3°) Ces anticorps sont spécifiques du méningocoque ; mais l'antigène contenu dans l'endoprotéine est commun aux trois groupes A. B. C.

4°) L'inoculation intra-rachidienne détermine chez le lapin une réaction méningée à polynucléaires, généralisée à tous les segments de névraxe, se propageant dans les ventricules et au niveau des plexus choroïdes et s'infiltrant dans les couches les plus superficielles de la moelle ou du cerveau.

## IV

## Les injections de protéines méningococciques chez le sujet normal

L'absence de toxicité de l'endoprotéine, constatée au cours de toutes les expériences précédemment citées, nous a permis d'en étudier les effets chez l'homme. Nous commencerons cette étude par les effets chez l'individu normal.

Nous nous sommes adressés pour éprouver l'action de l'endoprotéine aux sujets convalescents des différents pavillons de l'hôpital Claude Bernard. L'injection d'endoprotéine, à des doses très variées a été pratiquée successivement par voie sous-cutanée, intra-musculaire, intra-veineuse et intra-dermique.

A) *Injections sous-cutanées* :

Aux doses minimes de 2/10 de centimètre cube, l'injection ne détermine aucune réaction locale ou générale sauf dans quelques cas particuliers que nous envisagerons plus loin. Chez certains sujets, l'inoculation de 1/2 centimètre cube produit une légère douleur au niveau du point d'injection. Cette réaction locale passagère s'accompagne parfois d'une légère élévation thermique 37°5-37°8 dans les 2 à 3 heures qui suivent. La dose de 1 centimètre cube ne cause pas de réaction locale beaucoup plus intense, mais l'élévation thermique est un peu plus forte ; celle-ci varie d'ailleurs suivant les individus : tantôt elle atteint 38°, tantôt elle est plus accentuée (39°) et s'accompagne pendant quelques minutes d'un frisson plus ou moins intense; l'élévation thermique n'est d'ailleurs qu'éphémère.

Lorsqu'on dépasse la dose de 1 cm. 5 à 2 cm. 3, la réaction locale ne s'accentue pas, mais on observe presque toujours une poussée fébrile atteignant 39°-40° survenant 2 à 3 heures après l'injection et précédée d'un frisson durant de 15 à 30 minutes. Puis la température retombe brusquement à 37° ; le lendemain il ne persiste aucun phénomène morbide.

B) *Injection intra-musculaire* :

L'injection intra-musculaire est suivie de la même réaction locale et générale que l'injection sous-cutanée. La réaction générale est peut être plus intense pour une même dose d'endoprotéine.

La réaction déterminée par l'inoculation d'une certaine quantité d'endoprotéine par voie sous-cutanée ou intramusculaire persiste-t-elle lors des injections suivantes ? Autrement dit l'individu s'immunise-t-il vis-à-vis de cette endoprotéine ?

L'expérience suivante permet de répondre à cette question ; chez un malade. M. B..... 24 ans, porteur d'une adénite inguinale gauche suppurée, nous avons pratiqué des injections successives d'endoprotéine méningococcique par voie intramusculaire ; la première injection de 2 cm 3 détermina une réaction thermique avec frisson (39°6) ; la 2e pratiquée 2 jours plus tard fut suivie de la même forme fébrile ; une 3e injection de 1 cm seulement ne causa qu'une élévation de la température à 37°6 ; mais les deux injections suivantes de 2cm chacune s'accompagnèrent d'une réaction générale intense et la température s'éleva à 39°6 et 40°. Enfin une dernière injection pratiquée dans le bubon même engendra une réaction locale caractérisée par de la rougeur, de la tuméfaction et une réaction générale analogue à celles que le malade avait présentée à la suite de chaque injection.

Chez ce sujet, il n'y a donc eu à aucun moment une atténuation de la réaction générale succédant à chaque injection.

D'autres sujets ne reçurent que deux injections d'endoprotéine et les effets consécutifs à la 2e injection ne paraissent en aucun cas moins marqués que lors de la première.

Nous sommes arrivés au même résultat en employant des endoprotéines préparées avec des staphylocoques ou du streptocoque.

Toujours la réaction déterminée par la deuxième injection fut sensiblement aussi intense qu'à la première piqûre. Il en est de même également avec l'endoprotéine tirée du bacille pyocyanique qui semble déterminer d'ailleurs des réactions générales plus violentes que celles causées par l'endoprotéine méningococcique.

Nous pouvons conclure de ces observations que la dose nécessaire pour déclencher chez un individu une réaction générale paraît être de 1 cc 5 à 2 cc. par voie sous-cutanée ou intra-musculaire. Cependant,il existe des variations suivant les sujets : les uns paraissent plus sensibles à l'injection de ces albumines microbiennes et il nous parait sage en particulier de n'employer que des doses faibles chez les personnes et surtout chez les enfants ayant présenté déjà des crises d'asthme ou des crises d'urticaire. A ce propos, nous nous permettons de rapporter l'observation suivante :

Une jeune femme d'une vingtaine d'années présentait des crises d'urticaire à répétition : elle avait été traitée de différentes manières et, comme la cause de sa maladie restait indéterminée on avait tenté une désensibilisation par l'auto-hémothérapie ; ce dernier mode de traitement avait espacé dans une certaine mesure, mais sans les suspendre, les poussées d'urticaire. Nous avons pratiqué deux injections sous-cutanées d'endoprotéine méningococcique : la 1e de 1/10 de $cm^3$ et les 2e de 2/10 de $cm^3$ ; les 2 injections furent suivies d'une réaction locale caractérisée par un large placard érythémateux et dou-

loureux, de la taille d'une main, autour du point d'inoculation et par une légère réaction générale.

D'ailleurs, depuis la dernière injection qui remonte à plus de deux mois, le malade n'a plus eu d'éruption urticarienne. Mais, ce qu'il faut surtout retenir de cette observation, c'est que, chez des malades, aussi sensibilisés aux albumines étrangères que le sont les urticariens ou les asthmatiques, on devra toujours être prudent et n'employer que des doses infimes.

C) *Injection-intraveineuse.*

L'injection dans les veines de protéine méningococcique est suivie d'une action générale intense même à des doses extrêmement réduites : on observe, ainsi, dans l'heure qui suit l'injection un frisson et une élévation de température dépassant 39° avec une dose de 1cc d'endoprotéine diluée au 1/150 ; la quantité d'albumine injectée est très faible puisque l'endoprotéine contenant environ 1 gr. par litre de matière protéique — la dose inoculée équivaut à 1/150 de milligramme.

Cette réaction est d'ailleurs variable en intensité avec chaque sujet. Certains individus réagissent violemment même à des doses plus faibles : deux malades atteints d'érysipèle de la face eurent à la suite de l'injection de 1 cc d'une dilution d'endoprotéine au 1/300 un frisson durant 30 minutes et leur température en plateau à 39° s'éleva jusque près de 40° : cependant, un autre sujet soigné pour adénite chancrelleuse ne présenta aucun phénomène morbide à la suite de l'injection de la même dose. Ici encore, il faut faire intervenir l'instabilité plus ou moins grande du milieu sanguin lors de l'introduction d'albumines étrangères.

D) *Injection intra-dermique* :

Nous avons opéré en utilisant des dilutions variées d'endoprotéine et en injectant dans le derme 2/10 de centimètre cube de la dilution.

Lorsqu'on emploie une dilution au 1/100 on observe, dans les 24 heures suivantes, une papule rouge, en général de la taille d'une pièce de 50 centimes, mais dont la dimension et l'infiltration varient très fréqumment d'un sujet à l'autre ; parfois, on ne constate qu'une simple macule. Cette réaction s'éteint en deux jours le plus souvent. Avec l'endoprotéine pure, la réaction observée est identique, mais simplement plus intense.

Vis-à-vis d'une dilution au 1/500 ou au 1/1.000 tous les individus inoculés, à de rares exceptions près, ont présenté une macule rouge ou une papule plus ou moins infiltrée ; sur 40 sujets, la réaction ne fut négative que trois fois.

Enfin, même en utilisant une solution au 1/10.000, la réaction existe mais est très atténuée.

Comparées à celles que nous avons observées chez les malades atteint de méningite cérébro-spinale en évolution, les réactions sont identiques comme intensité et comme durée. Ces sujets, une fois guéris, ont continué à présenter une réaction positive vis-à-vis de l'endoprotéïne diluée au 1/1.000 et au 1/10.000.

Devant ces résultats, on pourrait douter de la spécificité de la réaction et rechercher si elle n'est que le témoin d'une action protéinique banale ; aussi avons-nous repris l'étude de ces injections intradermiques en inoculant l'endoprotéïne débarrassée d'une partie de ses albumines précipitées par l'acide acétique : or, en utilisant l'endoprotéïne ainsi préparée à des dilutions différentes comme précédemment, nous avons obtenu chez presque tous les individus inoculés une réaction positive mais moins intense que celle produite par l'endoprotéïne brute. Seuls, les malades guéris de méningite cérébro-spinale n'ont pas réagi à l'injection intradermique. Cependant nos recherches sur ce point ont porté sur trop peu de cas pour qu'il soit possible actuellement d'en tirer une conclusion pratique.

Nous avons comparé, en dernier lieu, les résultats fournis par l'intra-dermo-réaction avec l'endoprotéïne méningococcique à ceux obtenus en utilisant un filtrat de méningocoque en culture sur bouillon sucré. Nous avons pris des cultures âgées d'au moins 15 jours, filtrées sur bougies. Ce filtrat a été injecté, suivant les cas, pur et dilué à des taux différents.

Lorsqu'on inocule un 1/10 de centimètre cube de filtrat pur dans le derme d'un individu indemne de méningite cérébro-spinale, celui-ci présente, 24 heures après, une papule rouge de la taille d'une pièce de cinquante centimes : le filtrat, dilué au 1/100 dans les mêmes conditions, détermine la même réaction. Poussant plus loin la dilution, nous avons opéré avec des dilutions de 1/500, 1/1.000, 1 2.000. La réaction encore légèrement positive au 1/500 est nettement négative pour les dilutions supérieures. Chez 2 malades guéris de méningite cerébro-spinale, la réaction a été négative même en employant le filtrat dilué au 1/100.

Ces résultats d'ailleurs ne concordent pas complètement avec ceux donnés par les auteurs polonais : Marthe Erlich, St-Popowski et F. Pzesmycki. Ces auteurs, en utilisant un filtrat dilué au 1/500, ont trouvé pour 82 sujets la réaction positive 45 fois, négative 28 fois et douteuse 9 fois.

Il nous a paru de plus que le filtrat perdait en partie son action en vieillissant : ayant repris nos injections intradermiques avec un filtrat dilué au 1/500 vieux de 2 mois mais conservé à la glacière, chez 40 convalescents de scarlatine, nous n'avons constaté aucune réaction positive.

Il nous paraît difficile jusqu'à présent de tirer la moindre conclusion pratique des résultats fournis par ces différentes intra-dermo-réactions.

V

## L'emploi des endoprotéïnes méningococciques chez les sujets atteints de méningococcie

### (Septicémie méningococcique méningite cérébro-spinale

---

Cette étude comprendra deux parties : les applications diagnostiques et les applications thérapeutiques.

*
* *

### I. — Les applications diagnostiques

Nous avons vu plus haut que l'on pouvait mettre en évidence, dans le sérum des animaux inoculés avec l'endoprotéïne méningococcique, la présence d'une sensibilisatrice au moyen de la réaction de fixation de complément en utilisant comme *antigène une dilution d'endoprotéïne.* La déviation de complément a été déjà étudiée depuis longtemps par de nombreux auteurs et en particulier par M. Dopter et MM. Nicolle, Debains et Jouan qui prenaient comme antigène un extrait autolytique de méningocoques vivants ou tués par la chaleur (5 minutes à l'ébullition). Cette réaction, utilisée couramment pour le titrage des sérums antiméningococciques et l'identification des méningocoques a été fort peu employée dans un but diagnostique : il n'est pas besoin de rappeler la très grande différence entre le taux élevé des sensibilisatrices contenues dans les sérums antiméningococciques et celui assez pauvre des sensibilisatrices contenues dans le sérum d'un ma-

lade atteint de méningococcie. Dans ce dernier cas, la méthode devient plus délicate : il est nécessaire de doser le pouvoir anti-complémentaire de l'extrait microbien qui sert d'antigène. Mais si on se sert comme antigène, de l'endoprotéïne diluée, ce dosage n'est plus nécessaire l'endoprotéïne ne présentant pas de pouvoir anti-complémentaire ; la technique se trouve très simplifiée et les résultats en sont plus faciles à lire.

Nous avons repris l'étude de cette réaction chez des malades atteints de méningite cérébro-spinale ; d'ailleurs nous nous hâtons d'ajouter que, au point de vue du diagnostic, cette réaction ne devient intéressante que dans certaines méningites cérébro-spinales frustes caractérisées par une réaction méningée passagère ainsi que nous avons eu l'occasion d'en observer un cas. En effet, dans les méningites typiques, l'examen du liquide céphalo-rachidien reste primordial.

La réaction a été pratiquée suivant la technique déjà indiquée (Technique de Calmette et Massol avec doses croissantes d'alexine). Dans tous les cas de méningites cérébro-spinales le sérum sanguin a présenté une réaction positive: la réaction avec le liquide céphalo-rachidien a été faite comparativement. Chaque fois, avec le sérum que nous avons pris comme témoin, nous avons constaté des résultats négatifs.

Les résultats obtenus chez trois malades pris comme type sont relatés dans le tableau suivant :

Réaction de fixation dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien des malades atteints de méningites cérébro-spinales.

La lecture de ce tableau permet de constater plusieurs points intéressants :

1°) La constance de la réaction : toujours positive au cours des affections à méningocoques : elle a été toujours négative soit au cours de maladies diverses soit au cours de méningite otitique ou tuberculeuse.

| Nom du malade | Jour de la maladie | Nombre d'unités complémentaires fixées par le sérum | Nombre d'unités complémentaires fixées par le liquide céphalo rachidien |
|---|---|---|---|
| B..... Obs. I. | 4 | 3 | 1 |
| | 9 | 8 | 1 |
| | 30 | 8 | 2 |
| | 45 | 8 | 1 |
| | 7 mois après | 1 | |
| K..... Obs. II. | 8 | 1 | 1 |
| | 15 | 1 | 1 |
| | 4 mois après | 0 | |
| W..... malade morte 8 heures après son entrée à l'Hôpital | 3 | 1 | |

2°) Les différences qui existent entre chaque cas particulier dans la fixation du complément : le sérum du malade fixe jusqu'à 8 unités complémentaires, le 2e ne fixe qu'une unité. Et cependant ces trois malades étaient atteints de méningite grave puisque tous les trois étaient dans le coma à l'arrivée à l'hôpital. On ne peut donc tirer aucun élément de pronostic de ces constatations.

3°) L'écart existant entre les résultats fournis par la réaction avec le sérum et avec le liquide céphalo-rachidien, le taux des sensibilisatrices est toujours inférieur dans le liquide céphalo-rachidien à celui des sensibilisatrices du sérum sanguin. Cette différence existe dès le début de l'affection et pourrait, s'il était encore nécessaire de le prouver, être une preuve de plus de l'origine sanguine de la méningite cérébro-spinale.

4°) On peut remarquer enfin la chute progressive allant jusqu'à leur disparition, du taux des sensibilisatrices dans le sérum des malades guéris.

Cette réaction de fixation, qui, nous le répétons encore, n'a qu'un intérêt très restreint pour le diagnostic des

méningites typiques, peut devenir très utile au cours des méningites cérébro-spinales frustes : l'observation suivante vient illustrer ce que nous venons de dire :

Il s'agit d'un malade d'une vingtaine d'années envoyé à Claude Bernard pour une réaction méningée d'ailleurs fugace avec éruption d'herpès labial qui ne dura que 48 heures et qui ne s'accompagna que d'une hypertension légère du liquide céphalo-rachidien avec réaction à polynucléaire discrète. Aucun germe ne fut constaté à l'examen direct ou à la culture ; mais la réaction de fixation pratiquée avec le sérun de ce malade fut positive : or on put constater, par l'ensemencement du rhino-pharynx, que cet individu était porteur de méningocoques qui poussaient en colonies nombreuses sur boites de Pétri. Il est probable que ce porteur de germe avait fait une méningite à méningocoques heureusement abortive et discrète.

Où la réaction de fixation offre le plus d'intérêt, c'est pour *le diagnostic de la méningococcémie à forme pseudo-palustre.* On sait que cette infection, surtout lorsqu'elle survient à l'état endémique, est souvent d'un diagnostic difficile tant qu'elle ne s'accompagne pas d'un épisode méningé. L'hémoculture, qui est le procédé de diagnostic le plus fréquemment utilisé, est rarement positive si on ne le pratique pas au moment des accès fébriles. Souvent, il est nécessaire de répéter l'ensemencement du sang 2 ou 3 fois et même davantage avant d'isoler le méningocoque.

La recherche du pouvoir agglutinant du sérum a été utilisée dans quelque cas et a donné de bons résultats. Enfin, l'ensemencement du rhino-pharynx en permettant de déceler le méningocoque apporte un appoint appréciable, mais non décisif, au diagnostic.

La réaction de fixation ne paraît pas avoir été employée fréquemment ; mais pratiquée, suivant la technique de Calmette et Massol en se servant comme antigène de l'endoprotéine, ainsi que nous l'avons fait, elle peut donner des résultats particulièrement intéressants.

Nous avons eu l'occasion de voir dans le service de M. le Docteur Weil-Hallé une malade soignée depuis deux mois pour poussées fébriles intermittentes accompagnées, d'arthralgies et d'éruptions papuleuses fugaces ; le diagnostic porté de méningococcémie à forme pseudo-palustre était le plus vraisemblable ; mais les hémocultures successives étaient restées constamment stériles.

Une réaction de fixation faite avec le sérum de cette malade fut positive ; deux jours après, le diagnostic était confirmé par l'apparition d'une méningite. En même temps que la réaction de fixation, nous avions pratiqué l'ensemencement du rhino-pharynx sur deux boites de Pétri contenant de la gélose ascite. En 24 heures, une centaine de colonies transparentes, constituées par un diplocoque ne prenant pas le gram, apparurent avec une dizaine de colonies de staphylocoques ; le diplocoque fut identifié et reconnu pour être un méningocoque B par l'agglutination.

En résumé, la réaction de fixation pratiquée en se servant comme antigène d'une dilution d'endoprotéine permet dans les cas difficiles de poser le diagnostic d'affection à méningocoque. Mais l'antigène, étant commun aux trois groupes de méningocoques ainsi qu'il résulte des expériences sur les animaux exposés plus haut, elle ne permet pas de faire le diagnostic du groupe auquel appartient le méningocoque en cause.

*
* *

### II. — Les applications thérapeutiques

La tolérance parfaite qu'avaient présentée tous les animaux aux injections sous-cutanées et intra-rachidiennes de l'endoprotéine, les effets biologiques que nous avions constatés chez eux, nous incitèrent devant les trop nombreux échecs de la sérothérapie, à essayer l'action de l'endoprotéine méningococcique au cours des affections ménin-

gococciques. Nous avons pu traiter, en suivant une technique qui sera décrite plus loin, 11 malades dont nous grouperons les observations en trois catégories : *méningococcémie pure, méningococcémie avec accident méningé, méningite cérébro-spinale.*

Nous verrons en effet que, comme il était facile de le prévoir, la voie d'injection de l'endoprotéine doit varier suivant la détermination du méningocoque ; si les méningococcémies pures peuvent être traitées uniquement par voie sous-cutanée ou intra-musculaire, les méningococcémies avec épisode méningée nécessitent l'injection intra-rachidienne : il en est de même, à plus forte raison, pour les méningites cérébro-spinales. Nous verrons aussi que la susceptibilité plus ou moins grande des sujets à l'injection d'albumine étrangère rend l'application du traitement et la détermination de la dose à employer, assez délicates.

A) *Méningococcémie à type pseudo-palustre sans épisode méningé.*

Cette observation est celle d'une enfant de 14 ans C... Yvette, que M. le Docteur Apert a bien voulu nous permettre de suivre et de traiter dans son service des Enfants malades.

Cette enfant était atteinte d'une méningococcémie à méningocoque B dont l'évolution est curieuse à plusieurs points de vue.

En octobre 1925, la malade arrive aux Enfants malades avec une méningite cérébro-spinale légère, de peu de gravité, apyrétique qui avec trois injections de sérum guérit en quelques jours. Ce méningocoque isolé par culture est reconnu comme appartenant au groupe B.

Vers le 7 novembre : apparition de poussées fébriles en clocher survenant tous les trois jours, accompagnées d'arthralgies et d'éruption de purpura. Ces phénomènes sont suivis d'un amaigrissement rapide. L'hémoculture pratiquée au moment d'un clocher thermique permet d'isoler un méningocoque B. La sérothérapie (160 cm³ en 4 jours) détermine une

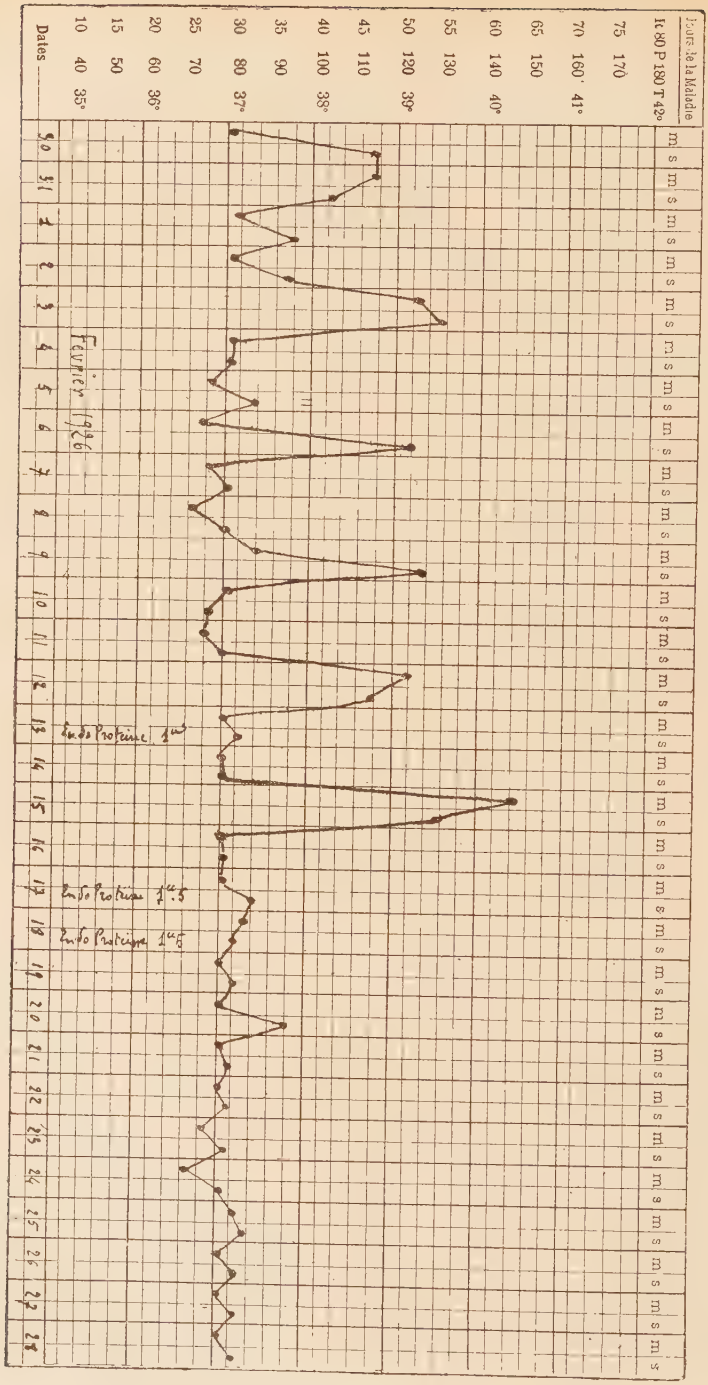


Fig. 7. — Obs. C... Yvette.

Méningococcémie à type pseudo palustre : Traitement par l'endo-protéine : guérison rapide.

atténuation des accès qui disparaissent complètement le 1er décembre ; l'enfant apparemment guérie quitte le service le 11 décembre mais rentre le 18 avec les symptômes d'une fièvre typhoïde grave.

Cette fièvre typhoïde, dont le diagnostic est confirmé par la présence de bacille d'Eberth dans le sang évolue jusqu'au 8 Janvier et détermine deux hémorragies intestinales.

Le 7 Janvier, apparition d'une angine diphtérique guérie rapidement par la sérothérapie antidiphtérique.

La convalescence s'établit peu à peu et lorsque l'enfant paraît complètement remise, les clochers thermiques recommencent le 30 Janvier et se renouvellent tous les 3 jours ; des arthralgies, des frissons, un amaigrissement complètent le tableau clinique : l'on pose à nouveau le diagnostic de méningococcémie à type pseudo-palustre : l'hémoculture est négative mais l'on isole du rhinopharynx un méningocoque B qui pousse en cultures abondantes sur la gélose ascite.

Le 13 Février, nous voyons la malade pour la 1re fois au lendemain d'un accès fébrile : 1re injection de 1 cm3 d'endoprotéine par voie intra-musculaire.

Le 15 Février, au jour prévu, nouvel accès fébrile plus violent que les autres.

Le 17 Février et le 18 Février, deux nouvelles injections de 1 cm 5 d'endoprotéine. L'accès qui aurait du apparaître logiquement le 18 n'a pas lieu. Depuis ce moment, l'enfant n'a plus présenté de poussées fébriles, n'a plus eu d'arthralgies ; son appétit est revenu, elle reprend du poids. Un dernier ensemencement du rhino-pharynx pratiqué le 28 est négatif.

En résumé,il s'agit d'un cas de méningococcémie B à forme pseudo-palustre succédant à une méningite plus grave, rapidement guérie. Cette méningococcémie semble suspendre ses déterminations cliniques dès le début de l'incubation d'une fièvre typhoïde. Dès la guérison, les manifestations fébriles de la méningococcémie reparaissent et sont jugulées par trois injections d'endoprotéine.

Il est à retenir, de cette observation, la tolérance parfaite avec laquelle l'enfant a supporté des doses relativement fortes d'endoprotéine par voie intra-musculaire. On n'ignore pas que les méningococcémies à forme pseudo-palustre guérissent souvent par la protéinothérapie et il

n'est pas douteux que cette forme de méningococcémie est de toutes les affections méningococciques la plus curable. Cependant la rapidité avec laquelle les poussées fébriles et les phénomènes morbides ont cessé, chez cette enfant, permet de retenir dans la thérapeutique de ces accidents cette méthode nouvelle.

B) *Méningococcémie à forme pseudo-palustre avec épisode méningé.*

Nous avons pu observer dans le service de M. le Docteur Weil-Hallé une malade qu'il a bien voulu ensuite nous confier à l'Hôpital Claude Bernard.

Cette malade, Mme B... âgée de 63 ans, obèse, était atteinte d'une méningococcémie à forme pseudo-palustre, avec clochers fébriles, arthralgies, éruptions papuleuses fugaces, qui évoluait depuis deux mois. Nous avons déjà fait allusion à ce cas au point de vue du diagnostic. En effet, le diagnostic clinique porté était celui de meningococcémie; mais les hémocultures avaient été constamment négatives. Une réaction de fixation faite avec le sérum de cette malade, suivant la technique indiquée plus haut, fut positive. Quelques jours après, un épisode méningé apparaissait, qui venait encore confirmer le diagnostic.

*Nous voyons la malade le 18 mai* : les signes méningés cliniques sont nets, l'état général mauvais ; le liquide céphalo-rachidien est purulent, mais il est impossible de déceler le méningocoque à l'examen direct : les cultures ne poussent pas par suite d'un arrêt de l'étuve.

Traitement 1/2 $cm^3$ d'endoprotéïne intra-rachidienne.
1 $cm^3$ intramusculaire.

*Le 19 mai*, la malade arrive à l'Hôpital Claude Bernard et l'on constate les mêmes signes cliniques.

On répète l'injection intra-rachidienne (1$cm^3$ ).

Dès le lendemain, la température tombe, les signes méningés disparaissent, l'ensemencement du rhino-pharynx sur boîte de Pétri contenant de la gélose ascite montre des cultures très abondantes de méningocoque identifié ultérieurement (B) et quelques cultures seulement de staphylocoque.

La guérison est définitive à partir de ce moment; la malade sort le 18 juin l'ensemencement du rhino-pharynx est négatif.

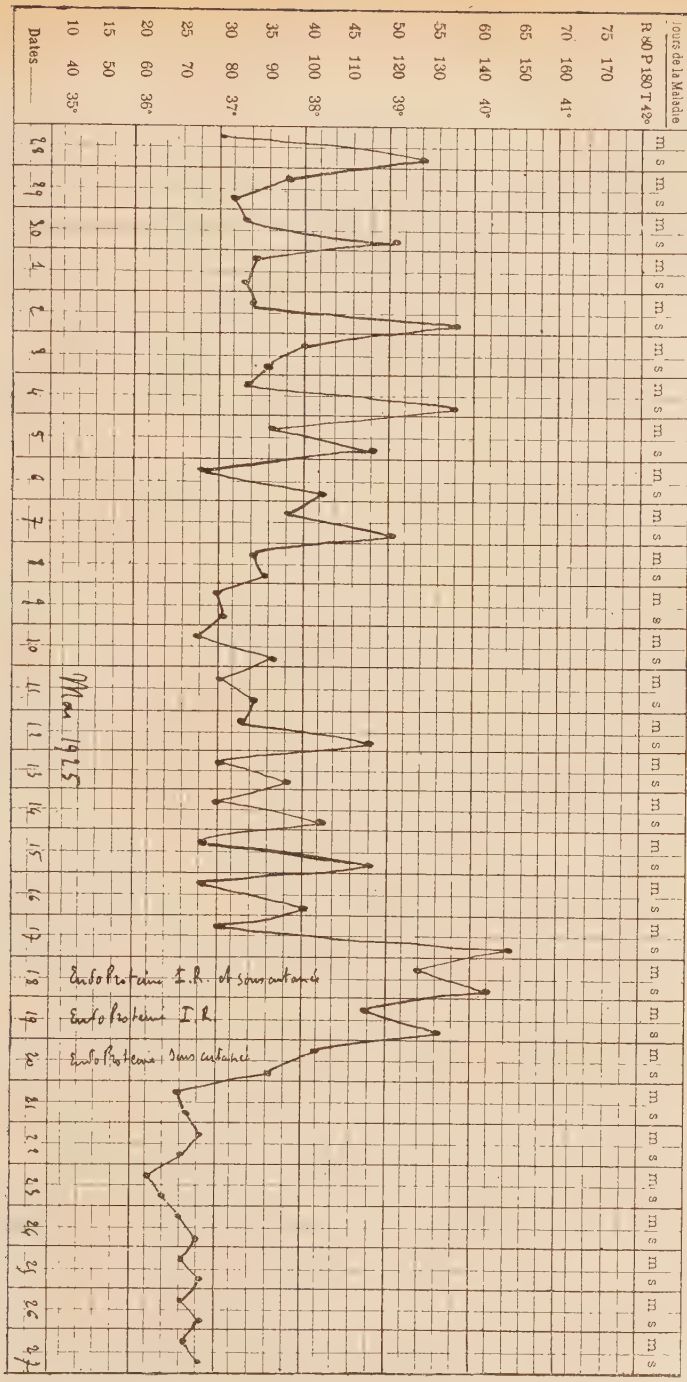


FIG. 8. — *Légende* : Obs. B. . 63 ans.

Méningococcémie à type pseudo-palustre avec épisode méningé tardif. Traitement par l'endoprotéine. Guérison rapide. (Ce tracé n'est que la dernière partie de la courbe thermique).

En résumé il s'agit d'une *méningococcémie à méningocoque B survenant chez une femme âgée, obèse* qui cependant a supporté parfaitement l'injection intra-rachidienne nécessitée ici par la localisation méningée. Malgré le sévère pronostic qui avait été porté du fait de l'âge de la malade, de son obésité et de la réaction méningée, cette femme est sortie guérie.

Cette observation nous paraît mériter l'attention car si on relit la plupart des faits de ce genre on voit que ce sont ces formes de méningococcémies avec épisodes méningés plus ou moins accentués qui résistent à la protéinothérapie sous-cutanée. Les deux observations que M. Léon Blum a rapportées à la Société Médicale des Hôpitaux en font foi : l'une concerne une méningococcémie pure guérie par la protéinothérapie sous-cutanée et l'autre, une méningococcémie avec épisode méningé dans laquelle l'injection de lait échoua complètement. Le traitement par voie sous-cutanée est insuffisant étant donné l'indépendance relative des espaces sous-arachnoïdiens. C'est d'ailleurs ce qu'avaient bien vu M.M. Ribierre, Hébert et Marcel Bloch qui préconisaient, dès 1920, la sérothérapie intra-rachidienne dans les méningococcémies.

L'observation de M. M. Prosper Merklen, M. Wolff et A. Froehlich, d'une méningococcémie à méningocoque B vient encore à l'appui de ces faits. Leur malade qui avait présenté au cours de l'évolution de sa maladie une réaction méningée passagère ne guérit qu'après un choc anaphylactique très violent ayant déterminé vraisemblablement par son intensité même un trouble humoral dans les espaces sous-arachnoïdiens.

Or, il est justement possible de déterminer ce trouble humoral par l'injection intra-rachidienne d'endoprotéïne : ce produit soluble qui ne cause pas de réactions importantes ainsi que nous avons pu le constater à plusieurs reprises, est infiniment supérieur aux vaccins qui, par la présence des corps microbiens, sont plus irritants

pour les méninges et, par cela même, d'un emploi plus délicat.

C) *Méningites cérébro-spinales.*

Tout ce que nous avons dit jusqu'à présent, permet de prévoir la difficulté que l'on rencontrera au cours du traitement des méningites cérébro-spinales. Les observations, qui vont suivre, n'ont pas la prétention de montrer une guérison rapide et sans rechute. Comme dans toute méthode nouvelle, il nous a fallu procéder à des tâtonnements inévitables dans la détermination des doses à injecter. Nous donnons ces observations pour montrer les obstacles qui se présentent et les insuccès relatifs que l'on peut rencontrer. Ces insuccès, nous le verrons,ont été causés le plus souvent par l'ignorance dans laquelle nous étions de la dose optima à utiliser. Sans elle, en effet, l'action thérapeutique peut être nulle ou incomplète. Or, cette dose varie d'un malade à l'autre suivant sa susceptibilité et l'on conçoit que, au début tout au moins, la technique de cette thérapeutique est difficile à préciser.

La première observation que nous apportons est celle d'un malade, M. B... architecte, âgé de 22 ans qui présentait une méningite cérébro-spinale à méningocoque A très grave.

Obs I. . le 23 mars 1925. M. B... entre à l'hôpital Claude-Bernard pour une méningite cérébro-spinale évoluant sans traitement depuis 6 jours.

A son arrivée, le malade agité, délirant est absolument incapable de répondre aux questions. Par instant, le délire fait place à une torpeur et à un état semi-comateux.

Les signes méningés sont évidents : raideur vertébrale intense en orthotonos. Impossibilité absolue de fléchir la nuque dans aucun sens. Kernig intense. Réflexes exagérés. Babinski en flexion. Pupilles légèrement dilatées, réagissant normalement. Aucune paralysie ; aucune crise convulsive.

Température 37,4. Pouls 72, régulier. Respiration 12. Langue légèrement sèche. Urines colorées. Albumine. Rien d'a-

normal au niveau des organes thoraciques ou abdominaux aucune éruption. Pas d'herpès.

Ponction lombaire : liquide louche — sans hypertension apparente — contenant des polynucléaires altérés, de très nombreux méningocoques tous extra-cellulaires. La culture et l'agglutination montrent dans les jours suivants qu'il s'agit de méningocoque A.

Traitement : injection intra-musculaire d'1/2 centimètre cube d'endoprotéine, suivie 1/2heure après d'un frisson et de l'élévation de la température jusqu'à 39°.

*24 Mars*. Après une mauvaise nuit au cours de laquelle le malade est successivement très agité ou somnolent, l'état est sensiblement le même : raideur aussi intense : il existe une mydriase telle qu'on ne voit presque plus d'iris, le réflexe à la lumière est aboli. Température 37,5. Pouls 76 régulier.

Ponction lombaire : liquide faiblement hypotendu, purulent con-

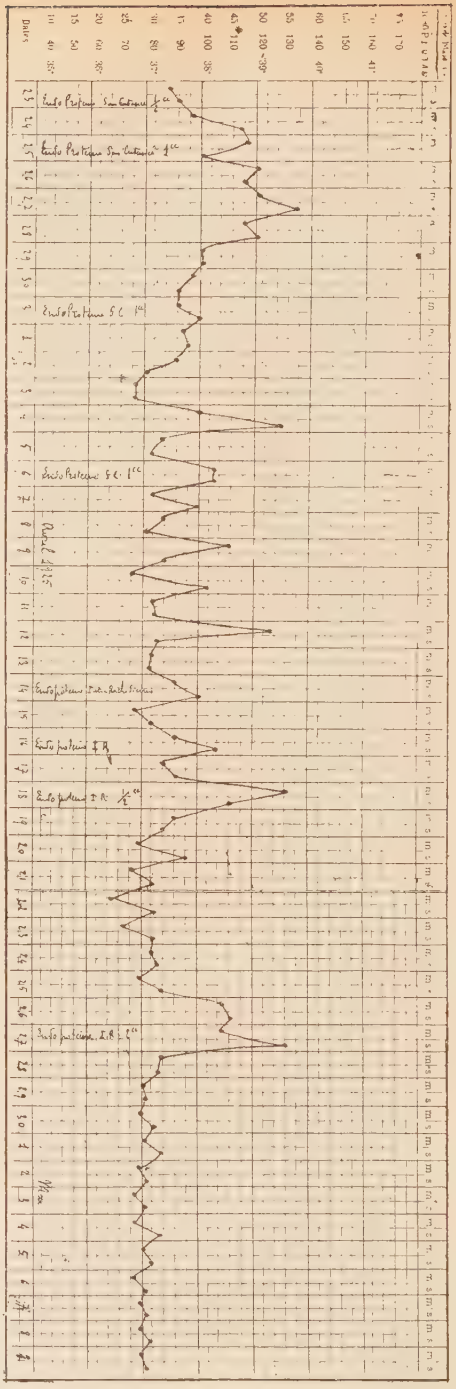

Fig. 9. — Obs. 1.

Méningite cérébro spinale grave à méningocoque A. Traitement au début par injection sous cutanée d'endoprotéine. Puis ensuite au moment des rechutes par les injections intra-rachidiennes.

tenant de nombreux méningocoques dont beaucoup sont intra-cellulaires.

*25 Mars* : nuit très mauvaise : le malade est un peu calmé le matin ; l'état général semble meilleur ; tous les signes oculaires persistent et on constate de plus un léger strabisme de l'œil droit.

Liquide céphalo-rachidien purulent ; mais les polynucléaires sont moins altérés et les méningocoques, dans l'ensemble, sont moins nombreux et presque tous intra-cellulaires.

Traitement : injection intra-musculaire de 1 centimètre cube d'endoprotéine (aucune réaction apparente).

*Le 26 et 27 Mars* : on ne constate aucun changement dans l'état général ou local du malade :

*Le 28 Mars* : le malade paraît nettement mieux : la température s'est abaissée, l'agitation est moindre.

Le liquide céphalo-rachidien, dont on on ne peut retirer que quelques centimètres cubes, se coagule spontanément en quelques minutes ; les polynucléaires, que l'on voit, sont à peine altérés et on ne constate ni à l'examen direct, ni par culture, la présence de méningocoque ; au cours de la journée l'amélioration s'accentue.

*Le 29 Mars* : l'amélioration est manifeste, le malade plus éveillé commence à parler, la raideur vertébrale diminue, la température continue à descendre, le pouls se ralentit.

*30 Mars* : le malade s'asseoit dans son lit sans le secours de personne et n'éprouve qu'un léger degré de vertige, Il parle d'une façon normale et peut raconter l'histoire du début de sa maladie. Il ne persiste plus qu'un peu de Kernig.

Dans les jours suivants, l'amélioration persiste et s'accentue : pas de céphalée, sommeil normal, disparition des signes oculaires : le liquide céphalo-rachidien à peine louche contient des polynucléaires intacts et quelques mononucléaires. Pas de méningocoque.

On pratiqne encore une injection intra-musculaire d'endoprotéine à cause de la persistance d'un léger Kernig.

*Du 4 avril au 6 avril* : la céphalée reparaît, le malade accuse quelques vertiges, la température est irrégulière, le pouls s'accélère et atteint 132, quoique les signes méningés soient restés frustes et que l'on ne constate plus de méningocoques dans le liquide céphalo-rachidien.

Mais, pensant que l'infection méningée n'est pas complètement éteinte, nous nous décidons, le 6 avril, à injecter par voie rachidienne 8/10 de centimètre cube d'endoprotéïne diluée dans

1 centimètre cube de sérum physiologique : l'injection est bien supportée quoique déterminant une réaction fébrile qui atteint 40°.

*7 Avril* : amélioration notable, le malade n'éprouve plus de vertige, la céphalée a cessé, la raideur a diminué encore, la température est revenue à 37°2.

Cette amélioration persiste pendant trois jours : seule, la température présente encore quelques oscillations.

*11 Avril* : nouvelle reprise des signes méningés durant le 12-13 et 14 avril.

*14 avril* : réapparition des méningocoques dans le liquide ; injection intrarachidienne de 3/10 de cm³ d'endoprotéine et injection intramusculaire de 1 cm³ .

2 heures après l'injection : élévation thermique à 39°6.

*16 avril* : bien que le liquide céphalo-rachidien ne contienne plus de méningocoques et que les mononucléaires reparaissent, le pouls reste rapide, la raideur ne diminue pas.

Nouvelle injection intra-rachidienne de 3/10 de cm ³d'endoprotéine.

*18 avril* : même état : injections de 1/2 cm³ d'endoprotéine par voie rachidienne.

*19 avril* : amélioration de tous les signes locaux ou généraux. Dès le 22 avril, le malade paraît guéri s'alimente, dort.

*27 avril* : on observe encore une nouvelle rechute, Réapparition des signes méningés, raideur, Kernig. Vomissements ; liquide céphalo-rachidien purulent contenant un peu plus de polynucléaires que de mononucléaires ; on trouve un polynucléaire bourré de méningocoque. La culture reste négative.

On se décide à injecter une dose importante d'endoproteine 2 cm³ par voie lombaire : l'injection est suivie d'un frisson et d'une élévation de température à 39° 4.

*28 avril* : les signes méningés s'amendent, la température baisse ; à partir de ce jour, la guérison est définitive.

*26 Mai* : liquide céphalo-rachidien absolument clair : 7 lymphocytes par mm₃ :

*30 Mai* : le malade sort complètement remis, sans séquelle. Nous avons revu cet homme à plusieurs reprises : la guérison s'est maintenue complète. Il a pu reprendre ses études en octobre et nous a donné de ses nouvelles en Janvier dernier.

*En résumé* : il s'agit ici d'uue méningite cérébro-spinale grave bien que déterminée par le méningocoque A.

Les signes méningés constatés à l'arrivée du malade étaient très intenses et aux signes spinaux s'ajoutaient des symptômes cérébraux, périodes de délire et d'excitation, périodes de torpeur et de coma.

Tout cet ensemble de symptômes avait fait porter un pronostic sévère.

Le traitement au début a consisté uniquement en injections intramusculaires d'endoprotéine. Au bout de cinq jours, les phénomènes cérébraux ont disparu et les signes méningés se sont atténués ; la température est descendue progressivement. Toutefois on observe ensuite la réapparition de signes méningés uniquement spinaux qui persistent pendant un certain temps avec une intensité plus ou moins grande suivant les jours ; l'injection intra rachidienne de petites doses d'endoprotéine atténue cette méningite spinale.

Puis, survient une dernière rechute qui est jugulée par une dose importante (2cm3 d'endoprotéine injectée par voie rachidienne).

Quel enseignement peut-on tirer de cette observation ?

Nous avons vu que, dans une première période de l'évolution de cette méningite, le traitement a été uniquement constitué par des injections intramusculaires : il paraît certain que ces injections ont déterminé une amélioration de l'état général et la disparition des phénomènes cérébraux graves que présentait le malade : l'excitation et la torpeur qui se succédaient alternativement ont complètement disparu dès le 5e jour. En même temps d'ailleurs, on constatait la diminution progressive de la raideur vertébrale et du Kernig, une descente en lysis de température, et la disparition des méningocoques. A moins de coïncidence peu probable, étant donné l'état très sérieux du malade à son arrivée à l'hopital, l'action des injections sous-cutanées d'endoprotéine est dans ce cas, indéniable.

*Mais cette action a été insuffisante* : en effet, après l'amélioration que l'on a vu survenir à partir du 5e jour et qui

s'est poursuivie jusqu'au 10e jour, les signes méningés reparaissent discrets d'abord, puis plus évidents ; mais ils sont uniquement spinaux : les phénomènes cérébraux du début ont définitivement disparu. Les signes cliniques sont d'ailleurs accompagnés de la réapparition momentanée de méningocoques dans le liquide céphalo-rachidien. Devant cette rechute qui se prolonge on pratique des injections intra-rachidiennes de petites doses d'endoprotéïne, injections qui sont bien supportées par le malade et qui déterminent, dès le lendemain, des rémissions malheureusement passagères. La dernière rémission est plus longue et dure 4 jours.

Puis, en présence d'une dernière rechute avec réapparition de méningocoques dans le liquide, pensant que les doses injectées ont été jusqu'alors trop faibles, nous nous décidons à injecter en une fois 2 cm3 d'endoprotéine dans les espaces sous-arachnoïdiens. Cette dose, bien que très forte, détermine une réaction générale à peine plus forte que les doses plus faibles injectées antérieurement. Mais elle a un résultat immédiat et définitif : dès le lendemain, le malade est complètement guéri et ne présente aucune séquelle.

Pour schématiser ces faits, on peut dire qu'au cours de cette méningite l'action des injections intra-musculaires, bien qu'évidente, a été insuffisante, de même que les injections intra-rachidiennes de dose trop faible : seule, une dose beaucoup plus forte par voie lombaire a pu arrêter définitivement l'infection méningée.

Nous insisterons enfin sur l'importance du résultat obtenu : la guérison complète sans séquelle, sans infection secondaire, dans une forme grave de méningite cérébro-spinale à évolution prolongée.

La dernière observation concerne également une *forme grave de méningite cérébro-spinale à méningocoque B* et peut être rapprochée de la première par son évolution prolongée, ses rechutes, sa guérison sans séquelle.

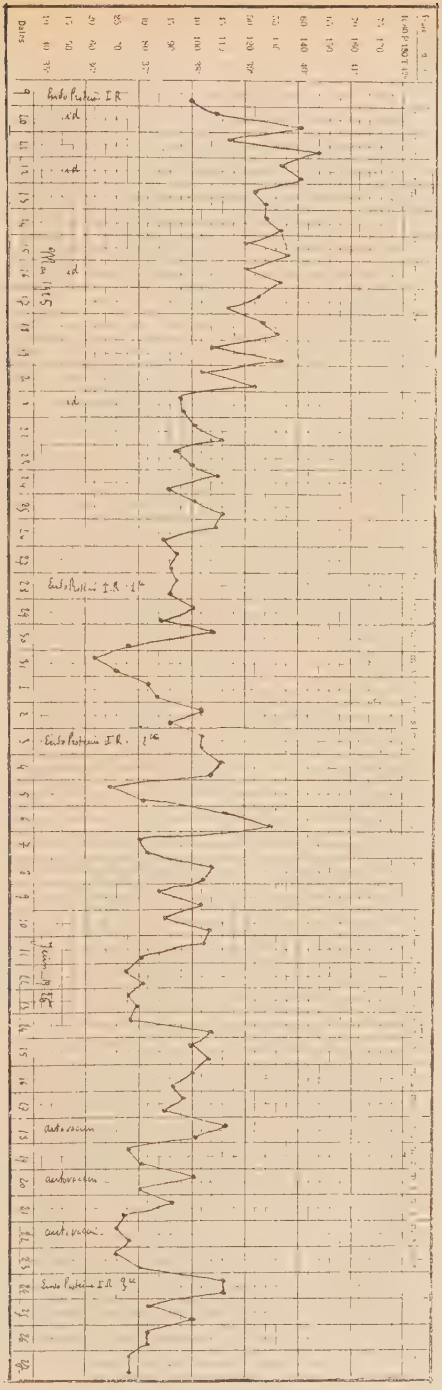

FIG. 10. — Obs. 2.

Méningite cérébro-spinale grave à méningocoque B. Traitement par l'endoprotéine. — Amélioration. — Rechutes successives. — Guérison.

Elle montre également par quels tâtonnements nous avons pu déterminer la dose optima qui, chez ce malade, arrêta l'infection des méninges.

Obs. II : M. K... ajusteur, âgé de 31 ans, entre à l'Hôpital Claude Bernard le 9 mai 1925 avec le diagnostic de méningite cérébro-spinale de 7 jours environ. D'abord soigné pendant 3 jours à l'Hôtel-Dieu, il y reçoit 110 cm³ de sérum intra-rachidien et 80 cm³ sous-cutané. Aucune amélioration ne s'était fait sentir : on pense à l'existence de cloisonnements méningés et on pratique une injection de sérum par voie sous-occipitale. Malgré cela, l'aggravation continuant, le malade est dirigé sur Claude Bernard.

A son arrivée on est frappé par la gravité de son état général : malade complètement obnubilé, poussant continuellement des cris inarticulés, s'agitant, incapable de répondre aux questions. Dans la soirée il tombe dans un état semi-comateux interrompu de temps à temps par de nouvelles phases délirantes.

Raideur généra-

sée qui rend la ponction lombaire difficile : nuque absolument immobilisée. Kernig très accentué. Réflexes exagérés. Signe de Babinski en extension du côté gauche. Il ne semble pas avoir de troubles paralytiques des membres sauf peut-être une légère paralysie faciale gauche. Aucun trouble oculaire objectif.

Température 39°. Pouls 96 régulier et bien frappé.

Troubles vaso-moteurs intenses au niveau de la face, du thorax et des membres supérieurs.

A la face externe et interne des genoux et des cuisses ainsi qu'au niveau des fesses, présence de plaques purpuriques.

Pas d'herpès.

Rien d'anormal à l'examen des poumons et du cœur. Hypertrophie régulière et massive du corps thyroïde.

Le liquide céphalo-rachidien franchement purulent, ambré (coloration due au sérum) contient de nombreux polynucléaires altérés et, bien que le malade ait déjà reçu une quantité importante de sérum, de nombreux méningocoques extra et intra-cellulaires. Ces méningocoques sont cultivés et identifiés ultérieurement par agglutination comme étant des méningocoques B.

*Traitement* : 1/2 cm³ d'endoprotéine en injection intra-rachidienne.

1 cm³ par voie intra-musculaire.

*10 Mai* : après une très mauvaise nuit, pendant laquelle le malade a été très agité, l'état reste aussi grave : abattement, torpeur. Raideur intense. Incontinence des sphincters. Température 39° 5. Pouls 116. Liquide céphalo-rachidien, moins purulent, toujours ambré.

Injections de 2³ d'endoprotéïne par voie rachidienne.

*11 Mai* : état stationnaire, aussi mauvais ; pouls 120 petit, inégal ; liquide toujours louche et contenant encore des méningocoques. 2 cm³ par voie intramusculaire.

*12 Mai* : on s'étonne de retrouver encore le malade tellement son état est grave. Néanmoins, on répète l'injection intra-rachidienne de 2cm³ d'endoprotéine.

*13 Mai* : changement complet de l'aspect du malade : le délire, l'agitation ont cessé complètement ; le malade est calme, souriant, parle d'une façon sensée, ne se plaint pas de céphalée, boit facilement.

Sa raideur s'est atténuée : on constate une légère parésie du bras gauche. La température esquisse une défervescence.

Le liquide céphalo-rachidien contient beaucoup plus de polynucléaires intacts avec quelques mononucléaires. Les

pneumocoques ont presque complètement disparu : on n'en trouve plus que quelques-uns intra et extra-cellulaires.

*14 Mai* : l'amélioration n'a été que passagère.

La raideur s'est accentuée : par moment, légère confusion mentale ; langue sèche.

Dans le liquide céphalo-rachidien : méningocoques libres en grande abondance. Injection de $1^{cm3}$ d'endoprotéïne intra-musculaire.

*16 Mai* : liquide céphalo-rachidien moins trouble, méningocoques moins nombreux et presque tous phagocytés.

Injection de $2^{m3}$ d'endoprotéine par voie lombaire.

*du 17 au 20 mai* : l'état reste stationnaire avec alternatives d'amélioration et d'aggravation. Apparition d'escarres sacrées. On voit quelque méningocoques dans le liquide.

*20 Mai* : tous les symptômes s'amendent. Le liquide céphalo-rachidien est à peine trouble, sans culot après centrifugation. Polynucléaires intacts.

Aucun méningocoque n'est décelé soit à l'examen direct, soit à la culture.

*22 Mai* : reprise des signes méningés. Réapparition des méningocoques. $2c^3$ d'endoprotéine par voie intra-musculaire.

*23 Mai* : les signes méningés ne se sont pas accentués, ils paraissent même moins intenses ; $2^{m3}$ endoprotéine par voie rachidienne.

*Jusqu'au 26 Mai* aucun changement n'est à signaler, sauf un amaigrissement assez rapide.

Dans le liquide céphalo-rachidien : polynucléaires intacts et lymphocytes. Dans les jours suivants : les signes généraux s'améliorent ; mais la raideur vertébrale persiste ainsi qu'une certaine tachycardie. Les escarres se cicatrisent.

*6 Juin* : la raideur semble s'accentuer, la température remonte : le liquide céphalo-rachidien est encore un peu louche mais ne contient pas de méningocoques : injection de $7c^{m3}$ de sérum physiologique par voie intrarachidienne.

*7 Juin* : la température est tombée ; mais le malade est aussi raide, on essaye des injections sous-cutanées d'auto-vaccins. (cinq).

*Jusqu'au 23 Juin* : la température est irrégulière, le pouls reste rapide, la raideur vertébrale et les signes de Kernig persistent, et, bien que le liquide céphalo-rachidien soit presque clair et ne contienne plus de méningocoques, on craint la possibilité d'une nouvelle rechute.

*24 Juin* : rechute caractérisée par recrudescence des si-

gnes méningés, élévation de la température : présence de méningocoques dans le liquide.

Traitement : $3^{m3}$ d'endoprotéine par voie rachidienne.

Dès le lendemain, chute de la température. Disparition de la céphalée et de la raideur.

L'amélioration persiste définitivement : la guérison est complète, sans séquelle. Depuis, le malade n'a présenté aucun trouble pathologique. Nous avons pu le revoir à différentes reprises : il a recommencé à travailler dès le mois d'octobre.

En résumé, il s'agit ici d'un malade atteint d'une forme particulièrement sévère de méningite cérébro-spinale à méningocoque B qui nous est envoyé après échec complet de la sérothérapie : en effet, à son arrivée, le liquide céphalo-rachidien contient de nombreux méningocoques dont quelques-uns seulement sont phagocytés.

Son observation se calque d'une façon surprenante sur l'obs. I étudiée plus haut.

Dans une première période de 5 jours, les signes cérébraux restent aussi intenses ; puis, le 6e jour, on constate une amélioration franche avec disparition des phénomènes délirants et comateux qui se succédaient. Cette amélioration malheureusement ne se complète pas par l'amélioration des signes méningés spinaux. Ceux-ci, en effet, persistent pendant presque un mois avec des alternatives d'atténuation et d'aggravation. De même, la température reste au dessus de la normale avec des oscillations plus ou moins grandes, le pouls reste rapide pendant cette 2e période, le malade maigrit. Enfin le liquide céphalo-rachidien subit les mêmes variations que les signes cliniques : tantôt les méningocoques disparaissent complètement, tantôt ils reparaissent : on assiste à une série d'ensemencements des espaces sous-arachnoïdiens.

Le malade présente enfin une dernière rechute qui est arrêtée par le traitement.

Dès le début, nous avons traité ce malade par des injections intra-rachidiennes et intra-musculaires : l'effet

des premières injections, ainsi que nous l'avons dit, ne se fait sentir que vers le 5e ou 6e jour lorsque les phénomènes encéphaliques disparaissent.

Dans la suite, la méningite spinale semble peu influencée par les doses que nous avons injectées bien que ces doses soient égales à celles qui déterminent la guérison dans l'obs. I. Devant cet échec relatif, nous pensons à utiliser, pour arrêter l'infection des méninges, la réaction leucocytaire que cause l'injection de sérum physiologique dans les espaces sous-arachnoïdiens; on sait, en effet, depuis les travaux de MM. Sicard et Salin que l'injection intra-rachidienne d'une petite quantité de sérum physiologique est suivie d'une réaction méningée latente, caractérisée par la présence dans le liquide de polynucléaires puis de lymphocytes.

Chez notre malade, l'injection de 7 cmc. de sérum artificiel ne semble avoir, en aucune façon, changé l'évolution de la méningite; aussi essayons-nous encore l'auto-vaccinothérapie : nous pratiquons cinq injections de 1 cmc. d'auto-vaccin, (les 5 centimètres cubes employés correspondant à un tube de culture).

Bien que la température ait paru se régulariser, les signes méningés, raideur, Kernig, persistent au même degré et de plus une nouvelle rechute avec réensemencement du liquide céphalo-rachidien survient deux jours après la dernière injection d'auto-vaccin par voie intramusculaire.

Estimant alors que toutes les doses d'endoprotéine injectées jusqu'alors ont été insuffisantes, nous pratiquons l'injection en une fois de 3 cmc. de ce produit. Cette injection est suivie comme les autres d'une réaction thermique avec frisson, d'une légère exacerbation de la céphalée; mais, surtout, elle détermine l'arrêt brutal et définitif de l'infection méningée.

Plusieurs points sont à retenir de cette observation :

Comme dans l'observation I, les injections d'endopro-

téine amènent en quelques jours la disparition des phénomènes encéphaliques. Il ne reste plus ensuite que des signes de méningite spinale. Les injections intra-rachidiennes qui ont été pratiquées ensuite paraissent avoir été nettement insuffisantes à juguler cette méningite.

Ici encoré, il a fallu une dose d'endoprotéine qui pouvait paraître énorme ; nous n'avons osé l'employer que lorsque nous avons constaté, après l'échec de la vaccinothérapie, une nouvelle rechute. Or cette dose a été supportée par le malade aussi bien que par les autres et a amené la guérison.

Dans cette observation également, on s'aperçoit de la fréquence des rechutes ; elles paraissent, d'ailleurs, s'atténuer au fur et à mesure que l'on s'éloigne du début et sont arrêtées plus facilement par l'injection d'endoprotéine. Ce qui est plus difficile à obtenir c'est l'arrêt définitif de l'infection des méninges. Les rechutes n'apparaissent que comme des ensemencements successifs du liquide céphalo-rachidien, l'infection restant latente à d'autres moments et ne se révélant que par la persistance du signe de Kernig, de la tachycardie et de la polynucléose rachidienne bien que le liquide céphalo-rachidien soit stérile. C'est ce que nous avons pu observer chez notre malade pendant près d'un mois.

L'existence de ees rechutes permet déjà de penser que l'action de l'endoprotéine méningococcique n'est pas spécifique : cette action n'est que passagère ; elle *n'entraîne aucune immunité active de l'organisme*. On pourait se demander quel mécanisme intervient. Est-ce la réaction leucocytaire que l'on constate chez le lapin ? Se produit-elle chez l'homme ? Nous avons essayé, par l'injection de sérum artificiel, de déterminer une réaction leucocytaire suivant le procédé de MM. Sicard et Salin : l'effet thérapeutique a été nul. On ne peut donc considérer que l'arrêt de l'infection soit du à une simple exagération de la diapédèse leucocytaire. D'ailleurs l'apparition possible

chez les sujets traités par voie méningée d'un frisson dans les heures qui suivent l'injection montrent que l'action des protéines est bien plus complexe.

Est-ce alors un trouble de l'équilibre physique du liquide céphalo-rachidien ? Autrement dit, faut-il parler d'un choc colloïdal déclenché dans les espaces sous-arachnoïdiens : la rapidité avec laquelle on voit les méningocoques disparaître du liquide céphalo-rachidien après l'injection d'endoprotéine, la réaction générale qui la suit, viennent étayer l'hypothèse d'une action de choc.

L'évolution du 3e cas de méningite cérébro-spinale, que nous avons traité en suivant la même technique, est beaucoup plus rapide et plus nette. C'était une méningite cérébro-spinale à méningocoque B accompagnée de septicémie caractérisée par des arthralgies et la présence dans le sang du méningocoque. En voici l'histoire :

Obs. III ; Mme P... âgée de 27 ans, entre à l'Hôpital Claude Bernard le 20 mai 1925 pour une méningite cérébro-spinale qui évolue depuis 4 jours. Elle n'avait pas encore reçu de sérum, le diagnostic ayant été hésitant jusqu'à ce moment.

Le début avait été brutal et s'était manifesté par des frissons violents, une sensation de courbature, une céphalée intense accompagnée de vomissements faciles. Quelques heures après apparition d'arthralgies au niveau de presque toutes les grandes articulations. Le lendemain les arthralgies s'exagèrent et les articulations atteintes se tuméfient. Le 19 Mai, elle arrive à la Pitié où on pratique une ponction lombaire qui permet de retirer un liquide clair contenant des lymphocytes et de nombreux diplocoques ne prenant pas le gram.

Le 20 Mai, dans la soirée, la malade arrive à l'Hôpital Claude Bernard.

*21 Mai* : la malade se plaint surtout de ses articulations qui paraissent très douloureuses : l'examen est rendu très difficile car le moindre mouvement la fait souffrir. Toutes les grandes articulations sont légèrement tuméfiées et impossibles à mobiliser du fait de la douleur.

Au voisinage des coudes et des genoux, on constate la présence de quelques petits placards érythémateux, de teinte vio-

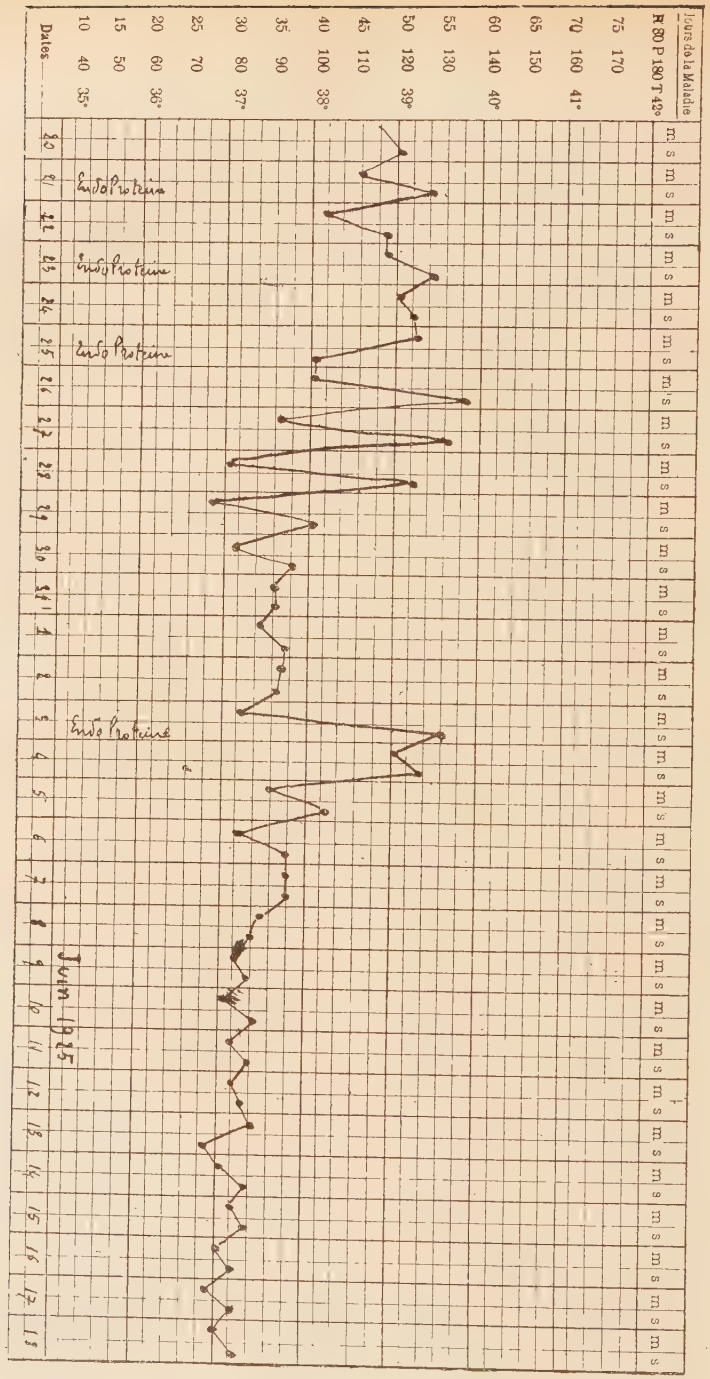


Fig. 11. — Obs. III.

Méningite cérébro-spinale à méningocoque B compliquée de septicémie. — Traitement par l'endoprotéine. — Amélioration. — Rechute. — Guerison.

let foncé, non purpurique et dont certains sont déjà en voie d'effacement.

Les signes méningés sont incontestables : raideur de la nuque et Kernig ; mais, la malade ne pouvant remuer à cause des phénomènes articulaires, les signes paraissent plus intenses qu'ils ne le sont réellement.

Les vomissements ont cessé ; la céphalée persiste encore.

Herpès labial. Température 39°. Pouls 120 bien frappé, un peu dichrote ; les réflexes pupillaires sont normaux. Albuminurie légère.

*Hémoculture* positive au bout de 24 heures : méningocoques très abondants.

*Liquide céphalo-rachidien* trouble avec culot purulent, contient de nombreux polynucléaires altérés, une grande quantité de méningocoques presque tous intra-cellulaires.

Les méningocoques du sang et ceux du liquide céphalo-rachidien sont identifiés par agglutination : méningocoques B.

*Traitement* : injection intra-rachidienne de 1 cm³ d'endoprotéine.

Injection intra-musculaire de 2 cm³ du même produit.

*22 mai* : déjà l'état général est meilleur, les douleurs se sont atténuées et la céphalée a disparu.

*23 Mai* : l'amélioration persiste mais la température reste à 39°.

*25 Mai* : la température esquisse une défervescence, avec grandes oscillations, qui se poursuit dans les jours suivants.

Traitement : 1 cm³ d'endoprotéine par voie intra-rachidienne.

1 cm³ par voie intra-musculaire.

*Dès le 29 Mai* : la température est à 37° le matin ; tous les phénomènes méningés ont disparu, la malade dort normalement, ne souffre plus.

Le liquide céphalo-rachidien est clair : les polynucléaires sont moins nombreux et sont remplacés par des mononucléaires. Pas de méningocoque.

Cette sédation de tous les symptômes se maintient jusqu'au 3 Juin et l'on peut espérer la guérison ; mais *le 3 Juin*, à 13 heures la malade est prise d'un frisson violent, d'une céphalée intense, d'une élévation thermique à 39° avec tachycardie ; Les signes méningés reparaissent. La ponction lombaire ramène un liquide très trouble, contenant de nombreux polynucléaires peu altérés ; on ne trouve aucun méningocoque à l'examen direct et la culture reste stérile.

*Traitement* : injection intra-rachidienne de 1 cm³ d'endoprotéine.

*4 Juin* : amélioration des signes généraux et méningés qui commencent à s'atténuer.

*7 Juin* : la rechute est terminée, et la guérison complète.

La malade sort le 27 Juin 1925 ; elle nous a donné de ses nouvelles un mois plus tard : elle avait retrouvé son état de santé habituel.

En résumé, cette femme a présenté une *méningite à méningocoque B* à prédominance spinale compliquée de phénomènes articulaires généralisés et intenses dus à une septicémie décelée par l'hémoculture.

Malgré cette septicémie, la gravité était loin d'être celle des 2 méningites précédentes : en effet, chez cette malade, on ne constate aucun phénomène cérébral : à aucun moment, elle n'a déliré ou n'a présenté la moindre torpeur.

Cependant, il paraît certain que les injections intra-rachidiennes et intra-musculaires ont eu une action bienfaisante.

Dès le lendemain de la première injection, la céphalée disparaît et les arthralgies s'atténuent.

Puis on assiste à une défervescence de la température en lysis avec des oscillations un peu anormales par leur amplitude et, dès le 8e jour, la malade peut-être considérée comme guérie : les méningocoques ont disparu du liquide.

Mais, dans cette observation *comme au cours des 2 observations I et II, on voit survenir une rechute caractérisée* par l'élévation de la température avec frisson, par la réapparition des signes méningés (raideur et Kernig) et par la constatation d'un liquide céphalo-rachidien purulent : le méningocoque n'a pas été décelé mais il n'est pas douteux qu'il s'agisse là d'une rechute. D'ailleurs le traitement protéinique par voie rachidienne a jugulé, en l'espace de 18 heures, cette rechute ainsi que nous l'avons observé déjà dans les observations précédentes.

Cette malade, comme les deux malades I et II, n'a présenté aucun signe d'intolérance vis-à-vis des injections intra-rachidiennes d'endoprotéine.

L'observation suivante est un peu différente ; mais elle n'est pas moins intéressante car elle montre le parti que l'on peut tirer du traitement par les protéines méningococciques lorsqu'on est obligé de renoncer au sérum à la suite d'accidents sériques.

C'est l'histoire d'un malade atteint de méningite cérébro-spinale traitée d'abord par la sérothérapie qui amena une fausse rémission. Une reprise des accidents méningés suivit cette rémission ; mais le médecin qui soignait le malade n'osa pas reprendre la sérothérapie en raison d'éruption urticarienne. La reprise de la méningite n'était pas dûe à la réaction sérique car le liquide céphalo-rachidien contenait encore de nombreux méningocoques. Devant la difficulté d'établir un traitement, le médecin envoya le malade à l'hôpital Claude Bernard.

En voici l'observation :

Obs. IV : M.P... âgé de 19 ans, ajusteur, entre à l'hôpital Claude Bernard pour une méningite cérébro-spinale, le 9 Juillet au soir.

Il était malade depuis 12 jours : la sérothérapie intra-rachidienne avait déterminé en 48 heures une amélioration certaine de l'état général et une atténuation de la raideur vertébrale ; mais cette amélioration ne fut que passagère et, malgré la continuation du traitement sérique, la fièvre reparut et les signes méningés reprirent leur intensité : à ce moment, le 7 Juillet, une éruption urticarienne apparaît. Le 8 Juillet, le liquide céphalo-rachidien est encore trouble et la température s'élève le soir à 39°.

C'est à ce moment qu'on décide d'envoyer le malade à l'hôpital.

*10 Juillet* : le malade présente une raideur vertébrale, et un signe de Kernig très accusés, de l'hyperesthésie cutanée. Les réflexes tendineux sont vifs : on constate une trépidation épileptoïde légère aux deux membres inférieurs. Il se plaint d'une céphalée intense. Sa langue est sèche, son pouls est rapide (120)

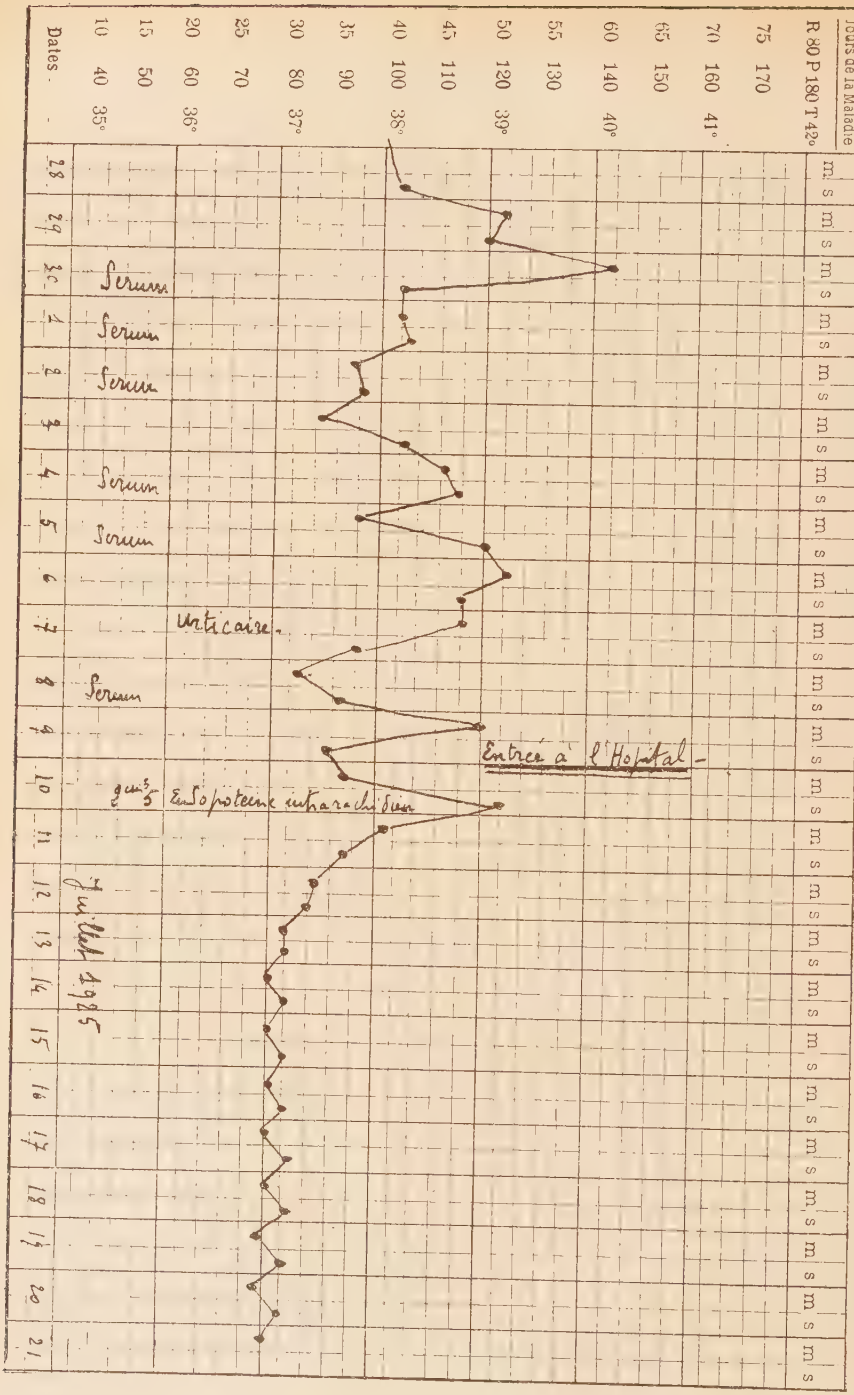


Fig. 12 — Obs IV.

Méningite cérébro-spinale à méningocoque B. Echec de la sérothérapie. Traitement par l'endoprotéine. Guérison rapide.

Le liquide céphalo-rachidien est hypertendu, louche, contient des polynucléaires très altérés, des méningocoques en moyenne abondance intra et extra-cellulaires. Ces méningocoques sont cultivés et appartiennent au groupe B.

On injecte d'emblée au malade dans le liquide céphalo-rachidien une forte dose d'endoprotéine (2 cm³ 5). L'injection est suivie d'une réaction douloureuse et d'une exacerbation de la céphalée. La température s'élève à 39°.

*11 juillet* : la céphalée a complètement disparu ; le malade paraît mieux ; sa langue est moins sèche.

*12 juillet :* la raideur vertébrale a diminué notablement ; la la température est tombée à 37° 5.

A partir de ce jour, l'amélioration progresse ; la disparition de la raideur de la nuque est complète ainsi que du signe de Kernig.

L'état général redevient rapidement excellent.

Le malade sort guéri le 31 Juillet.

*En résumé* : cette observation concerne un cas de méningite cérébro-spinale à méningocoques B, traité par la sérothérapie dont l'action fut manifestement insuffisante et guérie par une injection d'endoprotéine.

Cette observation, comme beaucoup d'autres, nous montre une fois de plus l'échec de la sérothérapie ; mais cependant il faut remarquer l'amélioration apparente qui s'amorce dès la 1re injection de sérum. Cette amélioration clinique n'est que passagère et c'est une fausse rémission : au bout de 48 heures, les signes méningés sont redevenus aussi accentués qu'ils l'étaient avant le traitement malgré la continuation du traitement sérique. A quoi est dûe cette amélioration passagère ? Faut-il l'attribuer à l'action spécifique du sérum ? On ne peut que comparer cette chute de la température brutale à celle que l'on voit se produire après l'injection des protéines méningococciques et on peut se demander si l'action du sérum, dans ce cas, n'est pas dûe à un choc protéinique. Pour étayer cette hypothèse, nous ferons remarquer que, si l'action n'est pas assez intense, des rechutes apparaissent et c'est le cas

de notre malade qui après cette rémission recommença à présenter les mêmes signes qu'au début de sa maladie.

Il semble d'ailleurs que l'organisme, ou surtout les méninges, s'adaptent facilement à cette réaction puisque les injections suivantes de sérum ne déterminent plus l'amélioration incontestable déterminée par la 1re injection.

Ce déséquilibre humoral, causé par la première injection de sérum, nous l'avons reproduit ensuite par l'injection d'une forte dose d'endoprotéïne : mais cette fois, le choc a été plus violent, s'est accompagné d'une élévation thermique à 39° et d'une exacerbation de la céphalée : le lendemain, une nouvelle amélioration s'est faite sentir qui aboutit à la guérison définitive.

Nous donnons comme autre exemple de ce que nous venons de dire une cinquième observation de méningite cérébro-spinale qui peut se calquer sur la précédente ; elle concerne un malade soigné d'abord par la sérothérapie et qui présenta également une fausse rémission à la suite de la 1re injection sérique. Puis, malgré la continuation du traitement et bien que l'état général parut s'améliorer, la raideur vertébrale persista et lorsque le malade arriva à l'Hôpital Claude Bernard, le liquide céphalo-rachidien contenait des méningocoques visibles à l'examen direct et sur les cultures. Le traitement par l'endoprotéïne amena la disparition des méningocoques et la guérison.

Nous devons cette observation à M. le Professeur agrégé Paul Ribierre qui voulut bien nous permettre de voir ce malade dans son service et nous le confier ultérieurement.

Obs. V. M. Gl... âgé de 25 ans, chauffeur, entre le 9 décembre 1925 à l'Hôpital Necker pour une méningite cérébro-spinale qui évoluait depuis 2 jours. Le tableau clinique qu'il présente à son entrée ne permet pas de doute : raideur de la nuque, signe de Kernig, céphalée, vomissements. Température 39°9. Pouls rapide 120. Herpès labial.

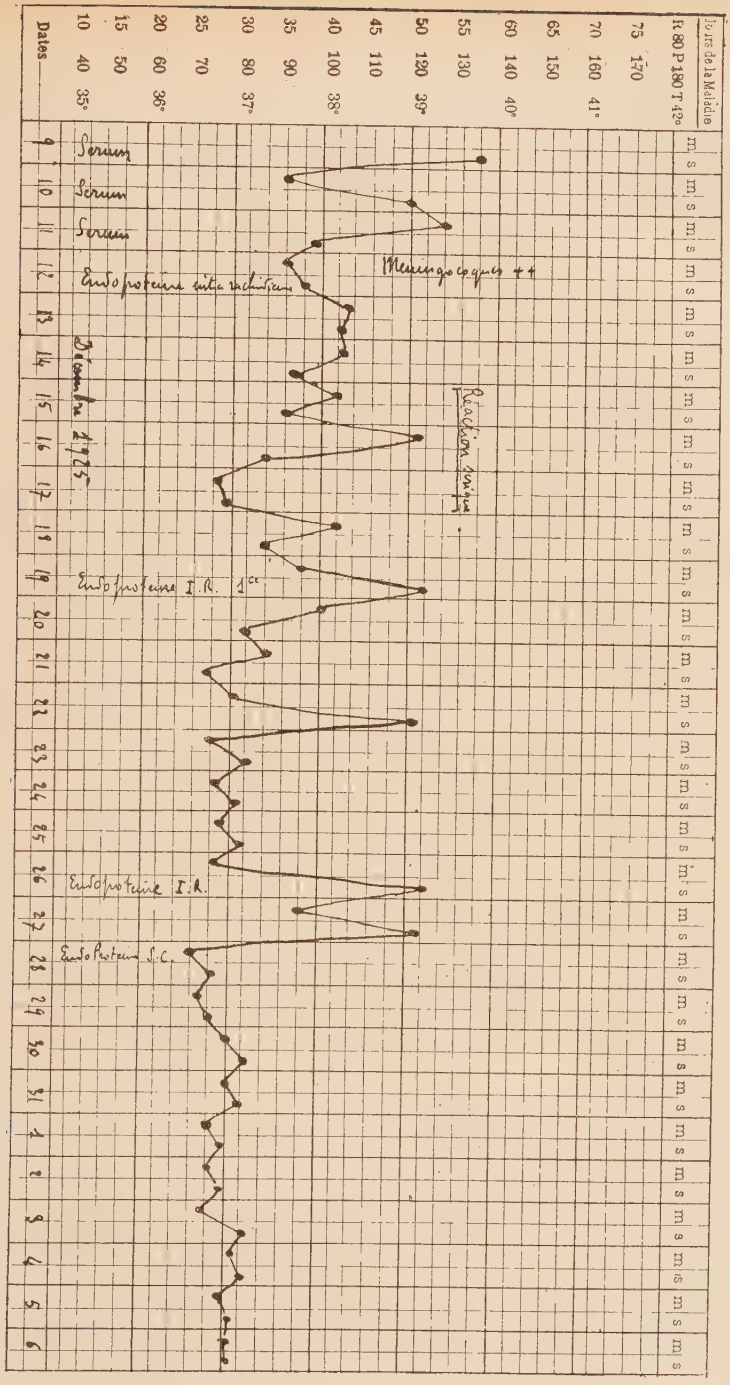


FIG. 13. — Obs. V.

Méningite cérébro-spinale à méningocoque B. Fausse rémission à la suite de la sérothérapie. Traitement par l'endoprotéine intra-rachidienne. Guérison de la méningite. Apparition d'accès pseudo-palustre. Injection [illegible]-masculaire. Guérison.

Le malade est prostré, couché en chien de fusil ; il ne présente aucun signe encéphalique : son intelligence est intacte. Pas de troubles oculaires.

Le liquide céphalo-rachidien est hypertendu, louche : l'examen direct montre la présence de diplocoques ne prenant pas le gram, des polynucléaires altérés, quelques rares lymphocytes. Le diplocoque est cultivé et identifié : c'est un méningocoque B.

*Traitement* : injection intra-rachidienne de 30 cm³ de sérum polyvalent et injection sous-cutanée de 40 cm³ de même sérum.

*10 Décembre* : la céphalée a diminué notablement, les vomissements ont cessé, la raideur persiste, la température est tombée de 40 à 37°5, le pouls s'est ralenti : 60 ; le liquide céphalo-rachidien garde le même aspect.

On répète l'injection intra-rachidienne et sous-cutanée de sérum ; mais, le soir même, la céphalée reprend et devient intolérable ; en quelques heures, la température remonte à 39°.

*11 décembre* : légère atténuation de la céphalée, la température s'est encore relevée à 39°4 ; la raideur vertébrale est aussi intense, le pouls se ralentit : 54.

*12 décembre* : même état : bien que la température soit redescendue à 37°9, le malade est envoyé à Claude Bernard.

A son arrivée : la raideur de la nuque, le signe de Kernig sont très accusés ; la céphalée est violente ; la température est cependant peu élevée : 37°8.

Le liquide céphalo-rachidien est purulent et contient des polynucléaires très altérés, des méningocoques intra et extracellulaires que l'on cultive : l'identification par les moyens classiques montre qu'il s'agit bien de méningocoque B.

*Traitement* : injection intrarachidienne de 1 cm 5 d'endoprotéïne.

Injection intra-musculaire de 2 cm³.

L'injection est suivie d'une exacerbation de la céphalée qui persiste pendant plusieurs heures.

*13 décembre* : la céphalée, la raideur sont bien moins accentuées, la température s'est élevée à 38°2.

*14 et 15 décembre* : l'état général s'améliore, les signes méningés continuent à s'atténuer ; mais la température reste à 38°.

*16 décembre* : une éruption urticarienne localisée au pourtour du lieu des injections sériques apparaît et permet de rattacher la poussée fébrile persistante à une réaction sérique.

En effet, le liquide céphalo-rachidien est à peine louche et ne contient plus que des polynucléaires et des monucléaires en proportions sensiblement égales ; on ne décèle plus, ni à l'examen direct, ni à la culture , de méningocoques.

*17 décembre* : la température est retombée.

*19 décembre* : ascension brusque de la température précédée d'un frisson.

Bien que les signes méningés soient très atténués, on injecte dans le liquide céphalo rachidien 1 cm³ d'endoprotéïne.

Cette injection est mieux supportée que la première et ne détermine pas de céphalée.

*20 et 21 décembre* : température normale. Le malade ne se plaint plus que d'une légère céphalée intermittente.

La raideur de la nuque, le signe de Kernig ont complètement disparu.

*23 décembre* : nouvel accès fébrile précédé de frissons et ne durant que quelques heures.

*24-25 décembre* : température normale. Bon état général : le malade semble guéri définitivement de sa méningite.

*26 décembre* : accès fébrile.

Liquide céphalo-rachidien clair, ne contenant plus que des lymphocytes.

Néanmoins, on injecte encore 1 cm³ d'endoprotéine par voie rachidienne.

*27 décembre* : la température reste à 37° 9 et, pensant qu'il s'agit de décharges bactériémiques, on pratique une injection intra-musculaire de 2 cm³ d'endoprotéine.

*28 décembre* : la température est tombée au dessous de 37° ; à partir de ce moment, la guérison est complète, le malade s'alimente, dort, se lève. Il sort de l'Hôpital le 22 Janvier 1926 :

Plusieurs points sont à retenir dans cette observation de méningite cérébro-spinale : au cours de son évolution, comme dans l'obs. IV, la sérothérapie a déterminé une rémission passagère et incomplète puisque la température et la céphalée ont seules subi une atténuation après la 1ère injection de sérum ; c'est encore une fausse rémission. Ensuite, le traitement sérique ne fait plus sentir son effet et la méningite continue à évoluer : la raideur musculaire, la céphalée reprennent plus intenses. Le liquide céphalo-rachidien reste purulent et contient des méningocoques

dont la plupart ne sont pas phagocytés. C'est ce que nous avons constaté à l'arrivée du malade à l'Hôpital Claude Bernard.

L'injection de protéine méningococcique par voie rachidienne fait disparaître du liquide céphalo-rachidien les germes microbiens; cependant la température reste élevée et peut être mise en rapport avec la réaction sérique que l'on constate le 17 décembre. Puis le liquide céphalo-rachidien, redevenu presque normal, les signes méningés presque disparus, le malade présente des clochers thermiques survenant tous les 3 jours, précédés de frissons et suivis de sueurs abondantes; l'injection intra-rachidienne n'a aucune action sur l'apparition de ces accès. Seule une injection d'endoprotéine par voie intra-musculaire les arrête. Il n'est pas douteux que notre malade, après la guérison de sa méningite, a présenté quelques poussées bactériémiques : ces accidents n'ont pas été arrêtés par l'injection intra-rachidienne : une injection intra-musculaire a été nécessaire.

La conclusion logique qu'il faut tirer de ces faits est que, même au cours d'une méningite cérébro-spinale, pour éviter une méningococcémie secondaire, il faut traiter le malade systématiquement par voie intra-rachidienne et par voie intra-musculaire.

Enfin, il nous paraît intéressant d'insister une fois de plus sur la rapidité avec laquelle les méningocoques disparurent du liquide céphalo-rachidien ; dans ce cas l'action de l'injection d'endoprotéine a été aussi rapide que dans l'observation IV : mais il faut remarquer combien la dose optima dans ces deux cas est différente : dans l'observation IV on avait injecté 2 $cm^3$,5 d'endoprotéine alors que chez ce malade la dose n'a été que de 1 $cm^3$,5.

Dans les 2 cas, les malades ont accusé une réaction plus intense que chez tous nos autres malades : la céphalée a été violente; mais elle n'a pas duré; dès le lendemain elle avait complètement disparu. Ces 2 sujets étaient-ils

plus sensibles à l'égard des protéines étrangères ? C'est possible ; mais ils n'avaient jamais présenté ni crise d'asthme, ni urticaire.

Ceci nous montre que le traitement par les protéines est un traitement délicat à appliquer et qu'il convient toujours de tâter la réaction de l'organisme en utilisant d'abord de petites doses : il faudra être extrêmement prudent chez les asthmatiques et les urticariens.

En dehors de ces cinq observations, nous pourrions ajouter celle d'une méningite cérébro-spinale à méningocoque A. qui se présenta sous une forme bénigne. Elle guérit en 3 jours après 2 injections intra musculaires d'endoprotéine; mais le peu de gravité des signes présentés par le malade peut faire penser que la guérison spontanée était possible.

Enfin un septième malade vient d'être suivi par nous à l'Hôpital Claude Bernard : Il s'agissait d'un cas extrêmement grave de méningite cérébro-spinale, compliquée de septicémie méningococcique chez un homme âgé de 73 ans. Là, l'injection d'endoprotéine détermina une amélioration de l'état général et le malade sortit du coma ; mais on attendit 48 heures pour répéter l'injection : l'amélioration ne se poursuivit pas, une aggravation subite des phénomènes méningés survint et le malade mourut le 4e jour.

Obs. VII : M. P.., 73 ans entre le 28 février 1926 à l'Hôpital Claude Bernard, en plein coma. On n'a aucun renseignement sur le début de sa maladie qui semble évoluer déjà depuis quelques jours, d'après ce que l'on a appris plus tard.

Le malade présente une raideur vertébrale intense avec signe de Kernig. Température 40°. Pouls 116.

Sur tout le revêtement cutané, on constate la présence de nombreuses petites tâches purpuriques disséminées.

Le liquide céphalo-rachidien est purulent et hypertendu. Au microscope, on voit de nombreux polynucléaires très altérés et des méningocoques qui poussent sur gelose ascite en colonies abondantes ; l'identification ultérieure montre qu'il s'agit d'un méningocoque B.

L'hémoculture est positive : le méningocoque pousse avec une extrême rapidité en grande abondance.

Traitement : injection intra-rachidienne de 1 cm d'endoprotéïne.

*1er Mars* : le malade est sorti du coma : il est éveillé et commence à parler. La température descend progressivement : la raideur est moins accusée.

Devant cette amélioration, on s'abstient de répéter l'injection intra-rachidienne ; on se contente d'une injection sous-cutanée de 2 cm³ d'endoproteïne.

*2 Mars* : l'amélioration ne s'est pas complétée : au contraire le malade est plus abattu, somnolent et ne répond plus aux questions.

De nombreux éléments purpuriques apparaissent sur le corps ; la température remonte et le liquide céphalo-rachidien est plus clair, mais contient encore des méningocoques.

*Traitement* : injection de 2 cm³ ,5 d'endoprotéïne par voie rachidienne.

*3 Mars* : l'état du malade s'aggrave : coma complet.

Le malade meurt le 4 Mars.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

En résumé, méningite à méningocoque B avec septicémie chez un malade âgé de 73 ans. Amélioration passagère à la suite d'une première injection. Puis reprise de l'infection et mort.

Le pronostic de cette méningite était évidemment très sévère, du fait de l'âge avancé du malade, et du fait du traitement tardif : le malade est arrivé dans un état comateux complet et il était atteint depuis plusieurs jours. Indépendamment de l'âge du malade, la gravité de l'infection méningococcique, méningée et sanguine, venait encore assombrir le pronostic.

La 1re injection intra-rachidienne fit disparaître l'état comateux et permit une atténuation des phénomènes généraux telle que l'on se dispensa de répéter l'injection rachidienne le 2e jour : c'était peut-être à tort, car après cette rémission incomplète, l'infection reprit plus violente

et la 2e injection intra-rachidienne ne sembla avoir aucune action.

Faut-il faire intervenir dans cet échec, indépendamment de la gravité de l'infection, le défaut de réaction d'un organisme sénile ? Il est possible que la protéïnothérapie soit moins efficace chez les sujets âgés.

Toutes ces observations concernaient des malades adultes : nous avons eu l'occasion, grâce à l'amabilité de M. le Docteur Papillon, de suivre deux méningites dans son service de l'Hôpital Trousseau : nous devons avouer tout de suite que, sur ces deux cas de méningite chez des enfants de 18 mois et de 2 ans, la guérison ne put être obtenue.

Chez le 1er enfant, nous avons commencé le traitement trop tard et avec des doses vraisemblablement trop faibles.

Chez le 2e enfant, l'échec fut complet. Nous croyons qu'ici encore l'insuccès a été dû à un emploi défectueux de la méthode, à des doses trop faibles.

*Obs. VIII* : Enfant P.. 2 ans, soigné à l'Hôpital Trousseau depuis le 20 Janvier pour méningite cérébro-spinale à méningocoque B. Malgré l'injection d'une quantité totale de 200 cm³ de sérum par voie rachidienne et de 80 cm³ par voie sous-cutanée aucune amélioration n'était constatée. L'état général s'aggravait progressivement, l'enfant maigrissait : indépendamment des signes méningés très accusés, (raideur, Kernig) il présentait des réflexes exagérés surtout du côté gauche ainsi qu'un signe de Babinski en extension du même côté.

Constamment, depuis le début de la maladie, le liquide céphalo-rachidien était resté purulent et, à chaque ponction lombaire, on avait constaté la présence, à l'examen direct et à la culture, de méningocoques.

*6 février* : nous voyons l'enfant pour la 1e fois : très abattu presque inerte, amaigri. Signe de Kernig et raideur vertébrale très intenses. Signe de Babinski en extension du côté gauche.

Liquide céphalo-rachidien purulent et s'écoulant difficilement l'aiguille se bouchant lors du passage de véritables glaires purulentes : à l'examen, très nombrenx méningocoques ex-

tra-cellulaires ; Pas de phagocytose. Pendant la ponction lombaire, la raideur s'accentue et l'on craint l'apparition d'une crise convulsive.

Injection intra-rachidiennede1/10 de centimètre cube d'endoprotéine et injection intra-musculaire de 2/10 de centimètres cube.

Après la ponction, l'enfant paraît très fatigué. Le soir la température s'élève et atteint 39°

*7 février* : la température redescend, l'état de l'enfant est toujours aussi grave :

Une ponction lombaire donne un liquide aussi purulent :

*8 février* : même état : aucune amélioration, souffle et râles sous-crépitants à la base gauche, l'enfant est mourant ; on répète l'injection intra-rachidienne.

Le liquide céphalo-rachidien reste purulent mais les méningocoques semblent un peu moins nombreux et quelques uns sont phagocytés.

*9 février* : même état : l'enfant boit un peu mieux.

Dans la soirée : crises convulsives.

Décès le 10 février.

*Autopsie* : *cerveau* : énorme placard purulent recouvrant partie interne et postérieure du cerveau s'étendant sur la base où il recouvre le chiasma, la protubérance, le bulbe. Sur la convexité,petits placards purulents autour des vaisseaux.

La corne postérieure du ventricule gauche contient du pus glaireux : les plexus choroïdes sont rétractés. Congestion de la paroi ventriculaire.Le ventricule droit ne contient pas de pus, la paroi est seulement congestionnée ; à la coupe des hémisphères : piqueté congestif généralisé.

*Moelle* : méningite purulente commençant au dessous du renflement cervical et se prolongeant jusqu'à la queue de cheval.

*Poumon* : congestion du lobe inférieur droit avec foyer de broncho-pneumonie. Même constatation du côté gauche.

*En résumé* : méningite cérébro-spinale ayant résisté à la sérothérapie, traitée tardivement par l'endoprotéine. Broncho-pneumonie. Mort.

Cette observation nous montre,une fois de plus,l'échec de la sérothérapie au cours d'une méningite cérébro-spinale : le sérum a été injecté constamment par voie rachidienne et, à aucun moment, une atténuation des symptô-

mes ne s'est produite : la sérothérapie rachidienne n'a eu aucune action sur la méningite spinale puisque à l'autopsie la moelle rachidienne était recouverte d'un exsudat purulent s'étendant sur toute sa hauteur La sérothérapie intra ventriculaire aurait-elle mieux agi sur les lésions ? Nous nous permettons d'en douter puisque aucun effet favorable ne s'était produit sur les lésions situées au point de l'injection du sérum.

La protéine thérapeutique n'a été pratiquée ici que tardivement (16 jours après le début du traitement) alors que les lésions étaient déjà organisées : elle n'a paru à aucun moment avoir une action favorable. Mais les doses injectées étaient peut-être insuffisantes : nous nous sommes basés pour les établir sur le poids de l'enfant par rapport à celui de l'adulte ; or il ne s'agit pas ici d'une médication toxique mais d'une médication déterminant un effet physique. De plus, on sait combien les jeunes enfants supportent sans aucune réaction l'injection de protéines. Il est vraisemblable que nous avons été trop timoré devant cet enfant dont l'état général si grave aurait dû nous inciter à faire de plus grosses doses.

Dans l'observation suivante qui concerne un enfant de 20 mois, le traitement a été appliqué plus précocement et a pu être continué pendant plusieurs jours : aucune amélioration ne s'est fait sentir malgré des doses un peu plus fortes : nous croyons qu'elles étaient encore trop faibles puisque l'enfant n'a présenté aucune réaction après les injections.

*Obs. IX.* — G... Robert, 20 mois, entre le 13 février à l'Hôpital Trousseau parce qu'il a depuis 3 semaines des vomissements, de la constipation, de l'anorexie et parce qu'il maigrit.

Les signes méningés n'apparaissent que le 15 février : raideur de la nuque, Signe de Kernig. Vomissements fréquents. Température normale. Pouls un peu ralenti.

Le liquide céphalo-rachidien est légèrement trouble : contient des polynucléaires altérés, quelques mononucléaires et

de nombreux diplocoques ne prenant pas le gram. Ceux-ci sont ultérieurement identifiés : ce sont des méningocoques B.

La sérothérapie intra-rachidiennne est commencée et poursuivie pendant trois jours consécutifs.

Malgré cela, l'aspect clinique ne varie pas ; on ne constate aucune amélioration ; le liquide céphalo-rachidien reste trouble : les polynucléaires paraissent moins altérés mais on constate toujours de nombreux méningocoques intra-cellulaires.

*19 février* : l'état du liquide céphalo-rachidien n'ayant pas changé, on injecte par voie lombaire 1/10 de centimètre cube d'endoprotéine et 3/10 de centimètre cube sous la peau. Aucune réaction locale ou générale. Les vomissements cessent ; mais les signes méningés persistent.

*20 février* : injection intra-rachidienne de 1/2 centimètre cube d'endoprotéine et de la même dose sous la peau.

Les méningocoques existent toujours dans le liquide céphalo-rachidien et les signes méningés s'exagèrent.

*21 février* : même traitement.

*23 février* : on répète les injections intra-rachidiennes et sous-cutanées de 1/2 centimètre cube d'endoprotéine. Aucune réaction générale, le liquide céphalo-rachidien parait un peu moins louche et les méningocoques moins nombreux.

*24 février* : nouvelle injection intra-rachidienne ; aucune réaction ; on ne constate pas d'amélioration : on commence des injections d'auto-vaccin, la mort survient le 27 février.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Dans cette observation, l'échec de la méthode est complet : les injections d'endoprotéine n'ont eu aucun effet utile. A quoi faut-il attribuer cet échec ? Ces doses nous paraissent avoir été insuffisantes puisqu'elles n'ont pas déterminé de réaction générale. Nous nous étions basé pour les fixer sur le poids de l'enfant par rapport à celui de l'adulte : nous nous rendons compte qu'en matière de protéinothérapie cette règle ne peut être appliquée ; car l'enfant supporte en général les injections de protéine beaucoup mieux que l'adulte.

*
* *

Quelles notions générales peut-on tirer de l'examen

de toutes les observations que nous venons d'exposer et de discuter ?

Nous avons traité jusqu'à présent trop peu de méningococcies pour avoir le droit d'établir des conclusions définitives. Nous nous bornerons donc à reprendre les points qui nous paraissent capitaux dans le traitement d'une méningococcie par les protéines méningococciques : nous verrons ensuite ce que l'on peut espérer de cette méthode et quelle est la technique à suivre.

Nos essais thérapeutiques se sont poursuivis presque uniquement chez des malades adultes ; nous envisagerons à part la question du traitement par l'endoprotéine chez le tout jeune enfant.

Au cours de la méningococcémie à type pseudo-palustre sans épisode méningé, ainsi que nous l'avons observé au début de ce chapitre, l'injection intra-musculaire a suffi à arrêter définitivement les accès fébriles et l'évolution de la maladie. Il en est de même dans l'observation V, dans laquelle, après la guérison du processus méningé, survinrent des accès fébriles qui persistèrent malgré l'injection intra-rachidienne, mais cessèrent après une seule injection intra-musculaire.

Le problème est différent au cours de la méningococcémie à type pseudo-palustre compliquée d'un accident méningé comme ce fut le cas pour la malade dont l'histoire est relatée plus haut. La guérison fut obtenue par l'association des injections intra-rachidiennes et intra-musculaires.

Au cours des méningites cérébro-spinales, la question est plus délicate. Les injections sous-cutanées ou intra-musculaires ont une action indéniable : dans l'observation I, cette action s'est manifestée par la disparition des phénomènes encéphaliqués, l'amélioration de l'état général et la descente de la température, malgré la gravité de l'infection méningococcique. Mais si elles constituent la seule voie d'introduction de l'endoprotéine, la guérison ou l'a-

mélioration ne sont que passagères : les injections sous-cutanées sont insuffisantes et incapables de déterminer la guérison définitive. Il est nécessaire, ainsi que cela fut particulièrement évident au cours de l'observation I, de leur associer les injections intra-rachidiennes.

Les injections intra-rachidiennes ont souvent un effet remarquable et rapide sur la disparition des méningocoques du liquide céphalo-rachidien et, en même temps, elles sont suivies d'une diminution notable ou d'une disparition de la céphalée, de la raideur vertébrale : mais cet effet ne semble se produire que lorsque la dose injectée est suffisante à déterminer, en plus de son action locale, une répercussion générale sur l'organisme, caractérisée par une élévation thermique précédée de frisson. Lorsqu'on injecte une dose minime, comme nous l'avons pratiquée dans l'observation I (3/10. — 8/10 de centimc), on peut observer une réaction thermique, on peut même constater la disparition des méningocoques et l'atténuation des signes cliniques mais seulement d'une façon passagère ; l'infection reprend quelques jours après et on assiste ainsi à une série de rechutes. Il est donc nécessaire d'injecter une dose importante de façon à obtenir une guérison définitive. (voir observations I, II, III, IV, V).

Quelle peut-être cette dose ? Elle est essentiellement variable avec les individus. Dans l'observation I, la guérison est acquise à la suite de l'injection de 2 cmc d'endoprotéine ; dans l'observation II, la même dose fut insuffisante et il fallut aller jusqu'à la dose de 3 cmc ; dans l'observation III, la guérison survint après l'injection de 1 cmc etc... On ne peut fixer une dose optima convenable pour tous les malades mais il faut déterminer par tatonnements la quantité nécessaire pour arrêter l'infection méningococcique. La dose injectée doit déclencher une réaction générale. Chez nos malades, des injections intra-rachidiennes suivies d'élévation thermique avec frissons n'ont pas été suivies d'une guérison complète mais seule-

ment d'une atténuation de tous les symptômes : l'examen du liquide céphalo-rachidien pratiqué systématiquement comme au cours de la sérothérapie, permet de se rendre compte de l'effet acquis à la suite de l'injection (disparition des méningocoques, apparition des polynucléaires intacts, des mononucléaires).

C'est cette difficulté à déterminer la dose optima qui rend délicate la méthode, et la fréquence des rechutes que nous avons observées est la preuve de l'insuffisance des premières injections intra-rachidiennes telles que nous les avons pratiquées chez tous nos malades :

Dans les observations I, II, III, on voit survenir des rechutes successives qui d'ailleurs semblent s'espacer et s'éloigner les unes des autres (obs. I et II). Elles paraissent en même temps devenir de plus en plus sensibles à l'action des injections intra-rachidiennes d'endoprotéine et la facilité avec laquelle on les jugule est remarquable.

Ces rechutes semblent indiquer, ainsi que nous l'avons déjà fait remarquer, que l'action de l'endoprotéine n'est pas une action spécifique et qu'elle ne se fait sentir qu'au moment même de l'injection en déterminant une réaction générale probablement en rapport avec un déséquilibre physique qui se produit dans le liquide céphalo-rachidien : ceci ressemble à une action de choc qui survient après l'injection d'albumines étrangères dans la circulation générale.

Il est intéressant de signaler encore que tous les malades qui ont guéri, n'ont présenté aucune séquelle. Nous n'avons pas également observé d'infection secondaire bien que l'évolution prolongée de la méningite dans les cas I et II ait pu en favoriser l'éclosion. Dans ces 2 observations, la méningite a duré plus d'un mois et la ponction lombaire a été pratiquée presque tous les jours ; or il n'est pas rare, au cours des méningites traitées par des doses considérables de sérum, et dont l'évolution se pro-

longe, de voir survenir vers la 3e semaine ou plus tard une infection secondaire qui a une répercussion fatale sur la marche de l'affection.

Quant à la tolérance avec laquelle les malades ont supporté les injections intra-rachidiennes d'endoprotéine, elles est remarquable : le seul incident observé, est l'exagération momentanée de la céphalée : une fois, nous avons dû recourir à la morphine. La céphalée n'est d'ailleurs que passagère et disparaît quelques heures après l'injection. Cette tolérance vis-à-vis de l'endoprotéine est vraisemblablement due à ce qu'elle est constituée par une suspension colloïdale ; son emploi nous paraît préférable à l'injection d'un vaccin telle que le préconisait Neumark.

Enfin, la quantité du liquide à injecter reste, de toute façon, peu importante si on la compare aux énormes doses de sérum que l'on a l'habitude d'introduire dans les espaces sous-arachnoïdiens. Ceci permet de soulager le malade par une ponction lombaire largement évacuatrice, le liquide retiré n'étant remplacé que par 1 ou 2 cmc d'endoprotéine. On établit ainsi un drainage des culs de sac sous-arachnoïdiens d'une efficacité non douteuse et dont l'action n'est pas négligeable.

Le seul inconvénient que l'on puisse en définitive reconnaître à la méthode c'est la difficulté de fixer les doses à injecter : ces doses varient suivant les individus et il faut se baser sur les réactions plus ou moins intenses des malades qui ont une sensibilité particulière vis-à-vis de l'injection d'endoprotéine. Certains d'entre eux réagissent après l'introduction de petites doses alors que d'autres supportent des doses importantes en ne présentant qu'une réaction générale presque insignifiante. Nous répétons que chez *les malades qui ont eu antérieurement des accidents urticariens ou des crises d'asthme il faudra être très prudent dans la détermination de la dose à employer.*

D'après ce que nous avons vu chez l'adulte, on pourra

commencer par une dose variant de 1/2 à 1cm³ et, suivant l'intensité de la réaction observée,on injecte ensuite 1 cm 5 2 cm ³ ou plus. La technique de l'injection est celle des injections intra-rachidiennnes : il est utile d'aspirer un peu de liquide céphalo-rachidien dans la seringue pour brasser un peu le mélange et de mettre ensuite le malade en décubitus dorsal, la tête plus basse que le reste du corps. A quel moment faudra-t-il répéter l'injection ?

Ici encore, il faudra se baser sur l'évolution de la méningite et surtout sur l'état du liquide céphalo-rachidien qui sera le meilleur guide.

Il ne nous paraît pas utile cependant de répéter l'injection tous les jours et il est préférable, si la gravité de l'état du malade ne le nécessite pas, d'espacer les injections tous les 2 ou 3 jours.

Chez le nourrisson, la méthode semble plus difficile à employer et il nous est impossible actuellement de fixer une posologie. Dans les deux cas que nous relatons plus haut, les doses ont été manifestement insuffisantes ; on sait que les nourrissons supportent très bien les injections de protéine et qu'ils ne présentent souvent que des réactions insignifiantes, et pour obtenir un effet utile, la réaction générale est nécessaire.

Chez un 3e nourrisson dont la maladie évolue encore, nous avons injecté dans les espaces sous-arachnoïdiens à plusieurs reprises 1 cm 3 d'endoprotéine sans incident. Une légère amélioration de l'état général et une chute de la température suivirent les injections. Chez un nourrisson de 6 mois atteint d'une méningite à bacille de Pfeiffer, l'injection intra-ventriculaire de 1 cmc d'endoprotéine fut très bien tolérée.

Nous croyons qu'il faut employer des doses élevées 1 cc et peut être plus ; mais il est possible que les résultats soient beaucoup moins favorables que ceux que nous avons obtenus chez l'adulte.

## VI

## Le mode d'action des endoprotéines méningococciques

Les faits que nous avons exposés au cours du chapitre précédent montrent les heureux résultats que l'on peut retirer de l'emploi des endoprotéines méningococciques au cours de la méningite cérébro-spinale. Si l'intérêt de la méthode paraît indéniable, un point reste encore obscur : le mécanisme de son action. Sans prétendre l'élucider, nous voudrions, en terminant, montrer comment il peut être actuellement envisagé.

Tout d'abord, une première question se pose ; l'action des endoprotéines méningococciques est-elle ou non spécifique ?

Sont-ce les produits spécifiques qui entrent en jeu ou la substance albuminoïde qui leur sert de substratum ? Il semblerait, à première vue, que la première opinion dût être adoptée, le seul fait que l'on injecte à un méningitique des extraits microbiens provenant de méningocoques implique l'idée que ces substances agissent en favorisant le taux des anticorps, en augmentant la défense phagocytaire et en permettant ainsi à l'organisme de se débarrasser du germe infectant. C'était là d'ailleurs la raison qui nous conduisit à ce travail, lequel avait pour but de préparer un vaccin qui, présenté sous forme de suspension colloïdale, put être facilement toléré par les méninges et injecté ainsi dans les espaces sous-arachnoïdiens.

An cours de nos recherches, nous avons dû reconnaî-

tre que cette opinion n'était pas fondée et que l'hypothèse d'une action spécifique devait être écartée par une série d'arguments *expérimentaux, biologiques* et *cliniques.*

*Expérimentalement,* nous avons montré que le sérum des animaux qui ont reçu soit par voie sous-cutanée, soit par voie intra-veineuse des injections d'endoprotéine, contient des sensibilisatrices et des précipitines que l'on met en évidence par la réaction de fixation et par la floculation. Le taux de ces substances est très variable suivant l'animal préparé : le lapin semble plus facilement en élaborer que le mouton : le taux des anticorps dans le sérum de cet animal est resté toujours très faible malgré les doses importantes d'endoprotéines injectées. Enfin, outre l'absence d'agglutinines, le sérum des animaux n'a pas présenté de pouvoir bactéricide. Dans ces conditions il est impossible de parler d'immunisation. Or, si nous comparons les doses qui ont permis d'obtenir la guérison des méningitiques et celles qui ont été inoculées aux animaux, nous constatons que les premières ont été beaucoup moins importantes que celles qui n'ont déterminé dans nos expériences qu'une immunisation incomplète. Il devient donc difficile d'admettre une action vaccinante au cours des méningites.

Ces arguments tirés de l'expérimentation sur l'animal sont complétés par des faits d'ordre *biologique* observés chez l'homme. Les phénomènes constatés après l'inoculation d'endoprotéine chez le méningitique sont identiques à ceux que l'on voit survenir chez l'individu sain : la réaction générale, caractérisée par un frisson et une élévation passagère de la température est aussi intense : elle débute deux à trois heures après l'injection et dure quelques heures. Cette réaction qui succède aux injections d'endoprotéines, nous paraît même nécessaire pour obtenir un effet utile : aucune amélioration ne se produit lorsque elle est absente.

L'identité entre les réactions chez les sujets sains et

celles qui surviennent chez les malades atteints de méningococcie permet d'admettre que ceux-ci ne sont pas sensibilisés vis-à-vis des produits constitutifs du méningocoque. Or, et les travaux sur l'infection chancrelleuse actuellement en cours à l'hôpital Claude Bernard sont là pour le démontrer, *une vaccinothérapie ne peut être considérée comme agissante d'une manière spécifique que si l'infection, que l'on traite, a déterminé un certain degré de sensibilisation de l'organisme vis-à-vis de l'antigène vaccinal.* Ici l'introduction de la protéine microbienne met en jeu un processus spécifique, grâce à l'intervention des lysines (sensibilisatrices), antérieurement développées dans les humeurs, qui attaquent l'antigène injecté. L'absence de toute sensibilisation au cours de la méningite, comme le montre l'épreuve de l'intra-dermo-réaction dont les résultats sont identiques chez les sujets sains et les méningitiques, interdit d'admettre, lors de l'injection de l'endoprotéine, le déclenchement d'un processus spécifique.

C'est encore à la même conclusion qu'aboutit l'étude de la réaction de fixation au cours des injections à méningocoques ; le taux des anticorps dans le sang et le liquide céphalo-rachidien des malades traités par les injections d'endoprotéine n'augmente que dans des proportions très faibles ; il reste,au cours de la maladie et jusqu'à la guérison, sensiblement égal à ce qu'il était avant tout traitement. Ces faits s'offrent à l'hypothèse d'une vaccination de l'organisme. Or, pour reprendre la comparaison avec l'infection chancrelleuse, le taux des anticorps, chez les malades atteints de chancre mou, augmente progressivement au cours de l'évolution de la maladie et du traitement. On peut dans ce cas envisager la possibilité d'une action spécifique de la vaccinothérapie.

L'étude *clinique* des méningococcies traitées par cette méthode apporte, elle aussi, des raisons qui permettent de rejeter l'idée d'une action spécifique. Il y a lieu d'insister sur le caractère brutal que revêt l'amélioration cons-

tatée dans l'état général du malade et dans l'atténuation rapide des signes méningés. Mettant à part les formes très sévères de méningite cérébro-spinale dans lesquelles le malade présente des symptômes cérébraux très accusés (coma, délire) qui témoignent de lésions importantes des méninges cérébrales et qui ne peuvent disparaître en quelques heures, nous assistons chez les malades dont la méningite est surtout spinale, à une guérison rapide survenant dans les heures qui suivent l'injection d'endoprotéine.

De même, lorsque, dans les formes graves dont nous parlons, les signes encéphalitiques ont disparu et lorsqu'il ne reste plus que des signes spinaux, l'injection détermine l'atténuation rapide, *en quelques heures*, de la contracture vertébrale, de la fièvre. En même temps que les symptômes cliniques s'améliorent, les méningocoques disparaissent du liquide céphalo-rachidien.

Cette rapidité d'action ne peut pas être mise sur le compte d'une vaccination de l'organisme laquelle demanderait un certain temps à se produire, mais elle doit être attribuée à une action de choc. Il faut la rapprocher de celle qui suit l'injection intra-veineuse ou intra-musculaire de vaccins microbiens. Le déséquilibre humoral provoqué dans la circulation générale se produit vraisemblablement, en cas d'injection rachidienne, au niveau des espaces sous-arachnoïdiens.

L'on ne peut d'ailleurs s'empêcher de comparer cette amélioration rapide à celle qui suit parfois l'injection de sérum, soit intra-veineuse, soit intra-rachidienne : on voit se produire, en quelques heures, une rémission de tous les symptômes ; mais le plus souvent cette rémission n'est que passagère. Est-ce à l'action spécifique du sérum qu'il faut attribuer cette amélioration ? Elle peut être dûe également à un choc protéinique.

Enfin une autre preuve de la non spécificité de l'action des protéïnes méningococciques nous paraît fournie

par l'existence de rechutes que nous avons observées à plusieurs reprises au cours de l'évolution des méningites traitées par cette méthode. L'apparition de ces rechutes montre bien qu'il n'existe aucune immunité même passagère de l'organisme.

Tous ces arguments expérimentaux, biologiques et cliniques amènent à une même conclusion : l'idée d'une action spécifique que l'on pouvait invoquer au début de ce travail n'est pas exacte et il faut attribuer l'heureuse influence des injections d'endoprotéïne à un choc protéïnique banal. Et la preuve, que toute idée de spécificité doit être écartée, est que nous avons pu observer les mêmes résultats favorables avec les injections intrarachidiennes d'endoprotéïne méningococcique dans une méningite à gonocoque, germe, il est vrai, très voisin du méningocoque.

L'observation dont il s'agit, et que nous ne faisons que résumer, concerne une jeune femme de 19 ans, enceinte de cinq mois qui est entrée le 13 février 1926 à l'hôpital Claude Bernard pour une méningite aiguë : le début des accidents méningés remontait à 4 ou 5 jours.

Auparavant, depuis plusieurs semaines, la malade avait des pertes vaginales épaisses, purulentes qui s'étaient compliquées d'une poussée de rhumatisme blennorragique localisé aux articulations digitales, aux deux genoux.

A son arrivée, seul le genou droit est atteint : il est tuméfié, douloureux ; mais surtout on constate des signes de méningite : Kernig, raideur de la nuque, photophobie, céphalée qui sont très accusés.

Le liquide céphalo-rachidien est purulent, très épais et visqueux ; on ne peut en retirer que quelques centimètres cubes. Il contient des polynucléaires très altérés et de nombreux diplocoques, en amas extra et intra-cellulaires, ne prenant pas le gram. Tous les caractères culturaux et fermentatifs montrent que le germe isolé est un gonocoque et non pas un méningocoque.

Une première injection de 1 cm³ d'endoprotéïne ménin-

gococcique ne semble amener aucune sédation dans les symptômes.

Deux jours après, le 15 février, on répète une injection intra rachidienne de 1 cm $^3$qui cette fois est suivie d'une amélioration certaine de l'état général et d'une atténuation des signes méningés ; le liquide céphalo-rachidien est redevenu clair et ne contient plus que des lymphocytes. Néanmoins on refait une 3$^e$ injection de 2 cm$^3$ d'endoprotéïne.

Après cette dernière injection, tous les symptômes disparaissent définitivement : les arthralgies persistent encore quelque temps et cessent complètement.

Conduits par tous ces faits à rejeter l'hypothèse d'une action purement spécifique, nous sommes obligés d'attribuer les heureux résultats à un choc protéïnique déclenché dans la circulation générale et dans les espaces sous-arachnoïdiens. Ce n'est donc qu'une protéïnothérapie banale ; mais l'originalité de la méthode réside dans le mode d'introduction des protéïnes. Il est vraisemblable que les mêmes résultats seraient acquis par l'injection intra-rachidienne d'autres protéïnes préparées suivant la même technique. Nous n'avons pas cru utile de le faire, car il aurait fallu régler à nouveau la posologie et, pour cela, entrer dans une nouvelle période de tâtonnements qui seraient préjudiciables aux malades. De plus toutes les protéïnes microbiennes ne sont pas aussi bien tolérées par l'organisme que les protéïnes extraites du méningocoque et nous avons craint de provoquer chez les sujets des réactions trop violentes.

*
* *

L'hypothèse d'une action de choc admise, il reste à déterminer comment ce choc agit sur l'infection. Faut-il admettre, comme le pensent nombre d'auteurs, que le déséquilibre humoral favorise la diapédèse et exagère le pouvoir phagocytaire des leucocytes ?

Les expériences que nous avons réalisées sur le lapin en inoculant une quantité minime d'endoprotéine dans

les espaces sous-arachnoïdiens nous ont permis de constater la présence, dans les heures qui suivent l'injection, d'une réaction leucocytaire très importante, généralisée aux méninges des différentes régions du névraxe. Mais, chez des méningitiques, le nombre des polynucléaires dans le liquide céphalo rachidien est, avant le traitement, tel qu'on ne saurait légitimement attribuer au processus de diapédèse le rôle favorable joué par l'injection d'endoprotéine.

A la suite de leurs travaux sur le choc colloïdoclasique, MM. Widal, Abrami et Brissaud pensent que la disparition de la septicémie peut résulter des conditions physiques nouvelles dans lesquelles les microbes se trouvent vis-à-vis du milieu plasmatique où ils végètent, et dont l'équilibre est soudainement transformé par le choc.

Les recherches expérimentales de Govaerts confirment l'action du choc physique dans les septicémies. Cet auteur fait intervenir, dans l'arrêt des septicémies, l'accollement des plaquettes aux microbes, lequel prépare la phagocytose. Or cet accollement ne se produit pas si le microbe présente une certaine stabilité dans le sang ; cette stabilité résulte des conditions physiques réalisées à la surface de contact avec le plasma. Si, par quelque moyen, on modifie ces conditions physiques, par l'introduction dans la circulation de substances protéiques par exemple, on augmente les propriétés adhésives des éléments figurés du sang et des microbes : de cette façon, on favorise la phagocytose.

Ce qui se réalise ainsi dans le courant circulatoire peut se produire également dans le liquide céphalo-rachidien et c'est, selon toute vraisemblance en déterminant ce déséquilibre physique et par suite un certain état d'instabilité des méningocoques dans les espaces sous-arachnoïdiens, qu'agissent les injections intra-rachidiennes d'endoprotéine.

*
* *

L'hypothèse que nous formulons s'accorde parfaitement avec ce que l'on observe dans les méningococcémies que n'importe quelle protéinothérapie influence si heureusement. Tout, dans l'allure clinique, dans l'évolution naturelle des formes pseudo-palustres de ces infections, même lorsqu'elles sont abandonnées à elle-même, montre la difficulté qu'éprouve le méningocoque à se maintenir dans le sang. La brièveté des accès fébriles, leur périodicité et la fréquence des hémocultures négatives indiquent combien est éphémère le séjour dans le sang de ce germe. Il semble que les réactions naturelles de l'organisme, déclenchées dès qu'il pénètre dans le courant circulatoire, suffisent à en amener la disparition momentanée, à interrompre les accès pendant quelque temps ; elles sont cependant incapables d'en prévenir le retour. L'exagération de ces réactions spontanées par l'injection de protéines leur permet d'arrêter définitivement l'infection.

Par là même et sous leur apparente diversité, toutes les médications proposées pour combattre l'infection méningococcique (exception faite pour la sérothérapie) présentent plus de ressemblance entre elles qu'elles n'en ont en apparence ; qu'il s'agisse de vaccinothérapie, d'injections de lait ou d'autres protéines, toutes ont pour but d'engendrer la même perturbation physique qui crée des conditions défavorables au développement du méningocoque. Cependant, selon les formes que revêt l'infection, les voies d'introduction devront varier : la voie sous-cutanée ou intra-musculaire suffira dans les septicémies pures ; mais il faudra lui adjoindre, dans les septicémies avec épisode méningé, l'injection intra-rachidienne qui dans les méningites, constituera la principale voie d'introduction.

Ainsi l'étude de l'infection elle-même conduit à une notion que l'expérimentation sur l'animal avait été jus-

qu'ici incapable de dégager, celle de la sensibilité du méningocoque vis-à-vis des modifications physiques produites dans le milieu humoral des individus qu'il est susceptible d'infecter. Un tel caractère mériterait d'être ajouté aux éléments morphologiques, culturaux, fermentatifs et biologiques qui permettent de différencier l'espèce à laquelle il appartient. Si intéressant qu'il puisse être, il va sans dire que ce caractère n'est pas l'apanage du méningocoque et qu'il appartient à certaines espèces microbiennes voisines tel que le gonocoque qui d'ailleurs possède avec le méningocoque plus d'un trait commun. On sait en effet, au point de vue clinique, qu'il existe un certain nombre d'observations de septicémies à gonocoque dont l'allure rappelle à s'y méprendre celle d'une septicémie méningococcique à forme pseudo-palustre : la périodicité des accès, les hémocultures fréquemment négatives montrent là aussi combien le gonocoque est peu stable dans le sang. Il n'est guère que les endocardites à gonocoque qui s'accompagnent d'un état de bactériémie à peu près constant, encore que cet état soit dû à la localisation même de l'infection gonococcique. Au point de vue thérapeutique, on sait de même l'heureux effet de la protéinothérapie dans certaines localisations du gonocoque et c'est même à l'action d'un choc protéinique qu'il faut de plus en plus attribuer les résultats obtenus par la vaccinothérapie.

Dans un travail récent, H. Jausion a montré que des protéines même différentes agissent avec la même efficacité dans l'infection gonococcique. Nous avons pu nous-même appliquer la protéinothérapie locale dans les arthrites gonococciques : les résultats encore peu nombreux mais favorables que nous avons obtenus montrent encore la ressemblance qui existe entre l'infection gonococcique et l'infection méningococcique. De même, l'observation de méningite à gonocoque que nous rapportons plus haut montre que, même siégeant au niveau des méninges, le gonocoque présente la même sensibilité que le

méningocoque qui végète dans les espaces sous-arachnoïdiens.

*Inversement*, d'autres espèces microbiennes, tout au moins chez l'homme, semblent posséder une stabilité beaucoup plus grande dans le milieu humoral et partant une sensibilité plus réduite à toutes les modifications physiques de ce milieu. C'est le cas du bacille d'Eberth : on sait en effet qu'au cours de la fièvre typhoïde, même dans les formes légères, on peut retrouver le bacille constamment dans le sang pendant les huit premiers jours et dans 50 % des cas jusqu'à la troisième semaine ; c'est la preuve évidente de son maintien facile dans le milieu sanguin. Au point de vue thérapeutique, les essais de protéinothérapie n'ont donné que des résultats à peu près illusoires : l'injection de protéines diverses peut influencer momentanément la courbe thermique ; mais elle ne parvient pas à juguler l'infection éberthienne pas plus d'ailleurs qu'elle ne fait disparaître le germe de la circulation.

Ces constatations ne sont, il est vrai, valables que pour l'espèce humaine, car personne n'ignore qu'introduit dans le système circulatoire de l'animal (lapin) le bacille d'Eberth ou les paratyphiques sont rapidement éliminés et que dans un délai variant de une à deux heures le milieu sanguin redevient stérile. Il était intéressant d'étudier les conditions de la stabilité du bacille d'Eberth dans les espaces sous-arachnoïdiens et l'influence sur son développement d'un choc déterminé localement.

Nous avons eu recours, à cet effet, au chien qui, comme chacun sait, supporte habituellement, sans trouble apparent, les injections intraveineuses de bacille d'Eberth alors qu'il succombe à une méningite typhique dans l'espace de 5 à 6 jours.

Voici le protocole des expériences réalisées :

1e *Expérience* :

*Chien I.* — (Témoin) : injection sous-occipitale d'une

quantité de bacilles d'Eberth égale au 1/12 d'un tube de culture sur gélose à 10 heures.

*à 15 h. 30* : ponction : liquide purulent avec polynucléaires et nombreux bacilles d'Eberth.

*à 16 h.* : convulsions.

Mort dans la nuit : le liquide retiré par ponction sur le cadavre donne à la culture des colonies de bacille d'Eberth.

*Chien II* : de même poids, reçoit à 10 heures la même quantité de bacille d'Eberth par voie sous-occipitale.

*à 12 heures* : ponction : liquide céphalo-rachidien clair, contenant uniquement des bacilles d'Eberth.

Injection de 1 cm. 5, d'endoprotéine méningococcique.

*à 16 heures* : ponction : liquide hypertendu, purulent avec nombreux polynucléaires et nombreux bacilles d'Eberth.

*Au bout de 24 heures* : chien somnolent, refusant la nourriture, démarche ébrieuse. Pas de convulsions. Ponction sous-occipitale impossible.

Le soir : l'animal est plus éveillé : sa marche est plus facile et moins hésitante, refuse la nourriture.

*Au bout de 48 heures* : raideur vertébrale intense. Paralysie des 4 membres. Animal sacrifié mourant.

Cette expérience permet simplement d'enregistrer un simple retard de quelques heures dans l'évolution des lésions.

*Une 2e série* de recherches a montré que l'effet de la protéinothérapie était en réalité nulle.

Ainsi, il apparaît aujourd'hui, tant par l'expérience humaine que par l'expérimentation sur l'animal, que l'aptitude plus ou moins grande des germes à végéter est liée à leur sensibilité plus ou moins accentuée vis-à-vis des modifications du milieu où ils se développent. Au bacille d'Eberth et aux bacilles paratyphiques, qui, tout au moins chez l'homme, parviennent à se maintenir dans le sang durant toute l'infection qu'ils provoquent, il faut adjoindre le pneumocoque, le streptocoque, le bacille de Pfeiffer etc. La liste que nous donnons est incomplète et nous ne mentionnons les germes précédents que parce qu'il

nous a été possible de noter, dans le traitement de leurs déterminations méningées, l'action absolument nulle de la protéinothérapie.

La distinction que nous indiquons n'a pas qu'un pur intérêt théorique ; elle conditionne, dans une certaine mesure, la mise en œuvre des différents modes de traitement qu'il convient d'appliquer aux différentes septicémies. Ainsi la protéinothérapie, trop souvent jusqu'ici appliquée d'une manière empirique, verra-t-elle à la fois restreindre et préciser ses indications.

L'étude biologique des agents microbiens, à l'heure actuelle, ne saurait plus se limiter aux caractères culturaux, fermentatifs observés in vitro. Elle doit tenir compte de la sensibilité plus ou moins grande des germes aux actions de contact vis-à-vis du milieu plasmatique.

## VII

# CONCLUSIONS

I. Le sérum antiméningococcique, après les brillants résultats enregistrés à son avènement, semble actuellement avoir perdu une grande partie de son efficacité. Ses insuccès sont dus en particulier à l'intervention de plus en plus fréquente du méningocoque B dont on connaît la virulence spéciale. Indépendamment des formes foudroyantes qui sont au-dessus de toute thérapeutique, des méningites, même traitées dès leur début avec une technique rigoureuse, se terminent trop fréquemment en quelques jours et même en plusieurs semaines par une issue fatale. Pendant cette évolution, les méningocoques persistent dans le liquide céphalo-rachidien et aucune amélioration clinique n'est observée. Enfin les infections secondaires, dues à l'intervention du pneumocoque ou du streptocoque et favorisées par la longueur de l'évolution, viennent encore assombrir le pronostic. Devant ces échecs, on est très souvent obligé de recourir à d'autres médications dites adjuvantes dont l'emploi tend de plus en plus à se généraliser.

II. En l'absence d'une chimiothérapie spécifique, de nombreuses méthodes ont été utilisées avec plus ou moins de succès. Deux sont à retenir : la *vaccinothérapie* et la *protéïnothérapie* par voie sous-cutanée. Les résultats de ces médications, souvent remarquables dans les septicémies méningococciques à forme pseudo-palustre, sont encore trop inconstants dans les méningites cérébro-spinales. Cherchant surtout à engendrer une action de choc, ces méthodes ne peuvent combattre efficacement l'infection méningée, étant donné l'indépendance relative des espaces sous-arachnoïdiens qui les soustrait aux perturbations

physiques provoquées dans le milieu plasmatique. Nous nous sommes donc proposé, en partant des méningocoques de préparer une protéïne microbienne qui puisse être injectée sans danger dans les espaces sous-arachnoïdiens et qui soit bien tolérée par les méninges.

III. En injection sous-cutanée, cette *endoprotéine méningococcique* n'a aucun pouvoir toxique pour la souris, le cobaye, le lapin et le mouton. L'inoculation intraveineuse à ces animaux ne détermine aucun trouble morbide. Dans certains cas, notamment chez le mouton, on observe un choc plus ou moins violent. Répétées à différentes reprises, les injections font apparaître, dans le sérum des animaux, des sensibilisatrices et des précipitines spécifiques du méningocoque mais communes aux trois variétés de germe A. B. C. Toutefois, le sérum ne contient pas d'agglutinine et est dépourvu de tout pouvoir bactéricide. L'injection intra-rachidienne, chez le lapin, n'est suivie d'aucun phénomène morbide apparent ; mais elle provoque une réaction leucocytaire étendue à tout l'axe cérébrospinal, débutant deux ou trois heures après l'inoculation qui persiste au moins pendant vingt-quatre heures.

IV. Injectée par voie sous-cutanée ou intra-musculaire à un individu sain, l'endoprotéine détermine une réaction générale plus ou moins accentuée suivant la dose inoculée et la susceptibilité du sujet vis-à-vis des albumines étrangères. Cette réaction, caractérisée par un frisson, une élévation thermique passagère, parait être la traduction, clinique d'un choc protéinique. Celui-ci est également produit, avec une intensité beaucoup plus forte, par l'injection intra-veineuse d'une quantité infime d'endoprotéine

V. Dans le traitement des infections méningococciques rebelles au sérum, l'endoprotéine a une très heureuse influence sur l'évolution de ces maladies. Les injections sous-cutanées, intra-musculaires ou intra-rachidiennes sont suivies des mêmes symptômes généraux observés chez

le sujet sain, mais elles sont parfaitement tolérées. La guérison des méningococcémies révêtant le type pseudo-palustre est acquise en quelques jours après deux ou trois injections intra-musculaires ; s'il existe une réaction méningée concomittante, il faut leur associer l'injection intra-rachidienne. Dans les méningites cérébro-spinales, les injections par voie rachidienne prennent la première place ; mais cependant il est nécessaire de compléter leur action par des injections sous-cutanées.

Les méningites d'intensité moyenne, qui ne s'accompagnent pas de signes encéphalitiques et qui sont avant tout des méningites spinales, guérissent rapidement après une ou deux injections intra-rachidiennes.

La guérison est plus longue à obtenir dans les formes graves avec symptômes cérébraux ; elle peut être retardée par l'apparition de rechutes qu'une nouvelle injection d'endoprotéine arrête : même dans ces cas sévères, le malade guérit complètement, sans séquelle et sans autre traitement que les injections d'endoprotéine.

VI. Ces résultats, qu'au début de nos recherches nous attribuions à une action spécifique, nous paraissent actuellement plutôt en rapport avec une action de choc protéinique. Ils montrent l'intérêt de la protéinothérapie intra-rachidienne associée à la protéinothérapie générale et mettent en évidence la sensibilité particulière du méningocoque vis-à-vis des modifications physiques apportées dans le milieu humoral.

---

Vu : *Le Doyen*
ROGER

Vu : *Le Président*
TEISSIER

Vu et permis d'imprimer

*Le Recteur, de l'Académie de Paris*
P. LAPIE

# BIBLIOGRAPHIE


Adjali. — Les infections aiguës associées d'origine pneumococcique et streptococcique dans la méningite cérébro-spinale aiguë à méningocoque. *Thèse Paris, 1923.*

Albrecht et Ghon. — Cités par F. Bezançon. *Précis de Microbiologie clinique*, p. 270.

Barbier et Lebée. — Infection secondaire d'une méningite cérébro-spinale à méningocoque B par le streptocoque. *Société de Pédiatrie, 21 Mars 1922. p. 108.*

Barbier et Vaucher. — Huit cas de méningite cérébro-spinale dont cinq traités par le sérum. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 14 Mai 1909.*

Léon Blum. — Protéinothérapie et sérothérapie spécifique dans les méningococcémies. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 19 Janvier 1923, p. 83.*

Boidin. — Bactériothérapie et abcès de fixation, moyens adjuvants de la sérothérapie dans le traitement de la méningite cérébro-spinale. *Journal Médical Français 1919, p. 122.*

Boidin. — Les moyens adjuvants de la sérothérapie dans le traitement de l'infection méningococcique. *Rapport au Congrès de Médecine de Bordeaux 1923.*

Boidin et Weissenbach. — Méningite localisée de la base. Réaction puriforme aseptique du liquide céphalo-rachidien. Méningococcémie. Guérison. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 17 Décembre 1915, p. 1224.*

Boidin et Weissenbach. — Bactériothérapie, médication adjuvante dans certaines formes de méningite cérébro-spinale à méningocoques. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 9 Février 1917.*

Boidin et Weissenbach. — La Bactériothérapie médication adjuvante dans la méningite cérébro-spinale. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris. 22 Mars 1918.*

Boidin, Marquézy et Wolff. — Méningite cérébro-spinale à forme pseudo-palustre guérie par le choc sérique. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 6 juillet 1923.*

Bourges, Rouiller et Jobard. — Septicémie à méningocoque A sans détermination méningée, ni viscérale. Autobactériothérapie sous-cutanée. Guérison. *Société médicale des Hôpitaux de Paris,* 1er Juillet 1921.

Cantas. — Contribution à l'étude du traitement de la méningite cérébro-spinale. *Rapport de Netter. Académie de Médecine, 30 janvier 1912.*

Chartier. — *Revue de Médecine,* 1914-1915. Tome 34, p. 585.

Chiray. — La pyocéphalie, cause d'insuccès dans le traitement sérothérapique de la méningite cérébro-spinale à méningocoque. *Presse Médicale, 2 Décembre 1915.*

Codvelle. — Manifestations septicémiques au cours de 3 cas d'infection méningococcique. *Strasbourg Médical, Mai 1923. N° 5, p. 162.*

Cole Brook. — *The Lancet 1915, p. 1126.*

Collins. — Treatment of cerebro-spinal meningitis by antimeningococcus serum combined with autogenous vaccine *Bristish Medical Journal,* 13 février 1915, p. 287.

Comby. — Méningite cérébro-spinale. Sérothérapie. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* 21 Mai 1909, p. 946.

J. W. Dauchy. — *The British Médical Journal,* 18 Novembre 1916. N° 2916, p. 684.

J. Dayras et Julien Marie. — A propos d'une petite épidémie de méningite cérébro-spinale dans une pension d'enfants. *Paris Médical, 11 Juillet 1925, p. 41.*

Di Christina et Sindoni. — *Pediatria, Avril 1918.*

A. Domaszewicz. — *Polska gazeta le Karska, t. IV, N° 28. Juillet 1925.*

Dopter. — Différenciation du méningocoque et des germes similaires par l'épreuve du péritoine. *Société de Biologie. 24 Décembre 1910.*

Dopter. — Infection paraméningococcique. *Paris Médical, 12 octobre 1912.*

Dopter. — *L'Infection méningococcique.* 1921.

Dopter. — La thérapeutique des infections méningococciques. *Rapport au Congrès de Médecine de Bordeaux, 1923.*

Dopter et Pauron. — La saturation des bactériolysines appliquée à la différenciation du méningocoque et des para-méningocoques *Société de Biologie*, 4 juillet 1914.

Dufourt et Sédallian. — De l'inefficacité du traitement sérothérapique dans certaines méningites cérébro-spinales. *Société Médicale des hôpitaux de Lyon*, 1er Décembre 1925.

Marthe Erlich, St Popowski et F. Przewycki. Recherches sur la réaction intra-dermique méningococcique. *Société Polonaise de Biologie, section de Varsovie*, 8 Juillet 1925. *Compte rendu des Séances de la Société de Biologie*, N° 29. p 943, 1925.

Flexner. — *Journal of. American Asscciation*, 1906.

Flexner et Jobling. — *Journal of. Exp. Médecine* 1907 et 1908.

Florand et N. Fiessinger. — Méningite cérébro-spinale à méningocoque C. Guérison par la bactériothérapie. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 5 Juillet 1918, p. 721.

Florand et N. Fiessinger. — La bactériothérapie comme adjuvant de la sérothérapie dans le traitement de la méningite cérébro-spinale. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 5 Juillet 1918.

Froment et P. Ravault. — *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 18 Novembre 1924.

Gandy et Boulanger-Pilet, — Septicémie méningococcique à type pseudo-palustre, sans réaction méningée. Sérothérapie intra-veineuse. Bactériothérapie. Guérison. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 10 Novembre 1922, p. 1481.

L. Girard. — Méningite cérébro-spinale traitée par doses massives de sérum polyvalent avec méningite sérique, rechute à para méningocoque ; cloisonnement rachidien, ponctions cervicales. Guérison. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 8 Décembre 1916.

Gordan. — The endo toxin of the méningococcus. *British Médical Journal, 26 Janvier 1918.*

Govaerts. — Quelques données expérimentales sur la signification des septicémies. *Presse Médicale, 25 Novembre 1918, p. 597.*

P. Hebert et Marcel Bloch. — Résistance du méningocoque au traitement sérique intra-rachidien. Rôle probable, des localisa-

tions para-méningées. Nécessité des injections sériques adjuvantes en circulation générale. *Presse Médicale*, 4 Juillet 1918.

Hissard. — La méningococcémie à forme pseudo-palustre, *Thèse Paris* 1920

Izard. — Quatre cas de méningite cérébro-spinale *Paris Médical, 25 Août 1923, p. 142.*

Izard. — Méningite cérébro-spinale à meningocoque à rechute. *Paris Médical, N° 28, 11 Juillet 1925.*

H. Jausion et Esquier. — La spécificité vaccinale dans la gonococcie à la lumière de quelques nouveaux essais. *Société d'Urologie, 18 Janvier 1926.*

H. Jausion et Marcel Vaucel. — Nouvelles recherches sur la chimiothérapie intra-veineuse de la gonococcie. *Presse Médicale N° 13, 13 Février 1926 p. 193.*

Jochmann. — *Congrès de Munich 1906.*

Krauss et Doerr cités par Dopter. — *Infection méningococcique*, p. 87.

Kolle et Wassermann, — *Deutsche Méd. Wochenschrifft. Avril 1906 et Septembre 1907.*

Lereboullet et Boulanger-Pilet. — Méningite cérébro-spinale Septicémie méningococcique secondaire. Guérison par vaccinothérapie. *Société de Pédiatrie, 19 juin 1923.*

Lesné et de Gennes. — Septicémie méningococcique avec éruption varicelliforme et hémiplégie. *Société de Pédiatrie, 19 Juin 1923.*

Lewkowicz. — *Archives de Médecine des Enfants, 1919*, N° 12.

Lewkowicz. — *Archives de Médecine des Enfants, 1921*, N° 6 et 7.

Lewkowicz. — *Archives de Médecine des Enfants, 1924*, N° 3 et 4.

Lewkowicz. - Les méningites méningococciques autonomes existent elles et peuvent-elles être influencées par l'action locale du sérum? *Presse Médicale* N° 63, *8 avril 1925 p. 1057*

Malvoni. — *Revista di clinica de Pediatrica, Florence*, Février 1920, N° 2.

Markl. — *Central blat. fur backtériologie 1906.*

L. Martin. — Rapports sur les réinjections sériques. *Extrait du Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 19 novembre 1915.

Pr. Merklen, Wolff et Frœlich. Méningococcémie : réactions méningées aseptiques d'ordre thérapeutique. *Paris Médical n° 43,24 octobre 1925.*

Mery et Girard. — Méningite cérebro-spinale et bactériothérapie. *Académie de Médecine, 11 Novembre 1919* et *Bulletin médical* 22 Novembre 1919 p. 691.

Mogilnicky. — Difficultés de diagnostic et résultats de la méningite cérébro-spinale chez les nourrissons. *II. Congrès médical Franco-Polonais, Paris 20-25 avril 1925.*

Netter. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris,*13 Mai 1898.

Netter. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* 11 Mai 1900 p. 575.

etter. — *Académie de Médecine,*21 Mars 1916.

Netter. — Diversité des méningocoques. Prédominance de deux types. Importance de leur distinction. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris,*20 Juillet 1917.

Netter. — *Société de Pédiatrie,*17 Mars 1919, p. 55.

Netter. — *Archives de Médecine des Enfants,*1917 p. 449.

Netter et R. Debré. — *La méningite cérébro-spinale.* 1911.

Netter et R. Debré. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* 26 février 1909 p. 383.

Netter et R. Debré. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* 5 Mars 1909 p. 397.

Netter et Debré. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* 9 Juillet 1909.

Netter et Salanier. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* Février 1917 p. 394.

Neumark. — A case of meningitis treated by combined serum and vaccine therapy. Med. Record 1921. p. 67.

M. Nicolle, Debains et Jouan. — Sur les méningocoques et les sérums antiméningococciques. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* 20 Juillet 1917 p. 878.

M. Nicolle, Debains et Jouan. — Etudes sur les méningocoques et les sérums anti-méningococciques. *Annales de l'Institut Pasteur* TXXXII,avril 1918,p. 150.

M. Nicolle, Debains et Jouan. — Recherches sur les antigènes mé-

ningococciques et gonococciques. *Annales de l'Institut Pasteur 1919*, p. 261.

M. Nicolle, Debains et Jouan. — Recherches sur les actions microbicides de divers sérums antimicrobiens. *Annales de l'Institut Pasteur 1919*, p. 318.

M. Nicolle et Cesari.— Influence des Immum-sérums spécifiques sur la culture des microbes pathogènes. *Annales de l'Institut Pasteur* 1926, Janvier p. 43.

Pontano et Trenti. — *Policline-Rome*, 1er Janvier 1922.

Ravaut et Kronulizky. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 16 Juillet 1917.*

Rémilly. — *Société de Pédiatrie, 17 Juin 1924.*

Ribadeau Dumas et Et. Brissaud. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris* 26 Juillet 1918, p. 875.

P. Ribierre, P. Hébert et M. Bloch. — Méningococcémies sans épisode méningée ou à épisode tardif. *Annales de Médecine* 1919, nº 5 p. 341.

Rolleston. — The Treatment of cerebrospinal fever in The Royal Nacry *The Lancet* 23 octobre 1915, p. 909.

Ruppel. — *Deutsche Med. Wochenschrifft*, août 1906

Salebert. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. 21 Mai 1909 p. 933.

P. Sainton. — Les Méningococcémies. *Paris Médical* 1918, p. 89. Nº 31.

Sergent, Pruvost et Bordet. — Septicémie à méningocoque C sans réaction méningée. Guérison par la vaccinothérapie intraveineuse *Société médicale des Hôpitaux de Paris.* — 26 Mars 1920. p. 428.

Mlle Servais.— La méningite cérébro-spinale. Anomalies cliniques. Associations microbiennes. *Thèse Paris* 1918.

Sicard et Salin. — Réactions méningées consécutives aux injections arachnoïdiennes lombaires de sérum de cheval et de sérum artificiel. *Société de Biologie*, 19 mars 1910, p. 523 et 25 Juin 1910, p. 1104.

Pierre Teissier. — Vingt trois cas de méningite cérébro-spinale traitées par le sérum anti-méningococcique. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 21 mai 1909.

Pierre Teissier. — A propos de la sérothérapie antiméningococcique. *Bulletin médical*, 25 Juillet 1925, N° 30, p. 851.

P. Teissier et J. Reilly. — *Congrès Français de Médecine*. Bruxelles, 1920.

Thiroloix. — Méningite cérébro-spinale (Type B) Ventriculite hypertensive traitée par les ponctions lombaires répétées et la sérothérapie massive (1730cc en 24 jours). Guérison. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*. 28 Juillet 1922.

L. Tixier et Rochebois. — Les infections à méningocoques et leur traitement par la bactériothérapie. *Gazette des Hôpitaux*. 29 Janvier 1921, p. 133.

L. Vallée et L. Bazy. — C. *R. Académie des Sciences. Paris 1920* Cl. XXX p. 1419.

Vaucher et Schmid. — Méningococcémie à type de fièvre intermittente. Inefficacité presque complète des thérapeutiques spécifiques. Guérison à la suite d'une injection de lait. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 28 Juillet 1922 p. 1202.

Vialard et Darleguy. — Considérations sur un cas de méningo-épendymite à méningocoque B, cloisonnée par intermittence, compliquée de méningite sérique *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 10 Juillet 1925, p. 1078.

Van Lingelsheim et Leuchs. — cités par Dopter. *Infection méningococcique p. 88*.

Warren Crowe. — Some aspects of the cerebrospinal fever problem *The Lancet*, 20 Novembre 1915 p. 1127.

Widal, Abrami, Brissaud. — Considérations générales sur la protéinothérapie et le traitement par le choc colloïdoclasique. *Presse Médicale*, 5 Mars 1921, p. 181.

# TABLE DES MATIÈRES


Avant-propos.... 13

I. Les différentes étapes de la sérothérapie antiméningococcique... 15

II. Etude critique de quelques cas de méningites cérébro-spinales traitées par la sérothérapie..... 29

1° Méningites cérébro spinales terminées par la mort 31

2° Méningites guéries..... 44

III. Etude biologique des protéines méningococciques.... 49

Etude de l'endoprotéine méningococcique..... 54

1° Mode de préparation..... 54

2° Caractères physico chimiques de l'endoprotéine méningococcique..... 55

3° Effets observés sur l'animal par inoculation..... 56

Conclusions..... 70

IV. Les Injections de protéines méningococciques chez le sujet normal..... 72

V. L'emploi des endoprotéines méningoccocciques chez les sujets atteints de méningococcie..... 78

1° Applications diagnostiques..... 78

2° Applications thérapeutiques..... 82

VI. Le mode d'action des endoprotéines méningococciques..... 124

VII. Conclusions..... 136

Bibliographie.. ..... 139

Table des matières. ..... 147